



Questions&Answers sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Decentrate

Il presente Documento di *Questions&Answers* è stato predisposto dagli Uffici afferenti all'Area Autorizzazioni Medicinali con l'intento di fornire ai Richiedenti/Titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) chiarimenti su varie tematiche di carattere regolatorio in relazione alle domande di AIC, di variazione e di rinnovo dell'AIC e ad altre tipologie di richieste gestite a livello nazionale, per medicinali autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrate, inclusa la fase nazionale di autorizzazione alla distribuzione parallela. Alcune informazioni sono state già rese disponibili attraverso la pubblicazione di comunicati e note esplicative in diverse sezioni del sito web dell'Agenzia, ma nel presente documento vengono rielaborate e organizzate in sezioni. Il documento include inoltre anche le risposte alle domande più frequenti poste dalle Associazioni di categoria e/o dalle singole Aziende, al fine di fornire un supporto pratico nella gestione dei diversi processi regolatori.

Il documento è diviso nelle seguenti sezioni:

A) Domande di Nuova AIC/Estensione di Linea

B) Variazioni

- a- Modifiche Amministrative
- b – Modifiche concernenti la Qualità
- c – Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza
- d – Determina sul Silenzio/assenso

C) Procedure non rientranti nell'ambito di applicazione delle variazioni: trasferimenti di titolarità, notifiche art. 78 comma 1 e 79 del Decreto Lgs. 219/2006, modifica del regime di fornitura

D) Rinnovi dell'AIC

E) Riassunto delle caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichettatura

F) CEP

G) Tariffe/POL

H) Autorizzazione alla Distribuzione Parallela

I) Pubblicazione in GU

Per argomenti non affrontati nel presente documento si raccomanda di fare riferimento alle linee guida specifiche e alle *Questions&Answers* redatte e pubblicate dal CMDh e disponibili al seguente link:

<https://www.hma.eu/20.html>

A) Domande di Nuova AIC/Estensione di linea

1. **Nel definire il nome di un medicinale generico quali sono i criteri da seguire per la scelta? Se si desidera utilizzare la denominazione comune internazionale (*International Non-proprietary***

Name - INN), è più opportuno fare riferimento al sale o alla forma base? E' corretto basarsi sull'espressione della sostanza attiva nei medicinali già in commercio?

Come previsto dalla Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche la denominazione di un medicinale può essere un nome di fantasia o una denominazione comune o scientifica corredata di un marchio o del nome del titolare, indipendentemente dalla base legale scelta per la domanda di AIC.

In linea di principio la denominazione del principio attivo nel nome deve essere riportata come base. Per maggiori dettagli si fa riferimento allo specifico paragrafo del documento *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure* applicabile anche ai medicinali autorizzati con procedura di MR/DC e nazionale, disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure_en.pdf.

In caso di sostanze attive note di uso consolidato, qualora il dosaggio al punto 1 del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) sia espresso tradizionalmente nella forma salificata o idrata, coerentemente, anche la denominazione del principio attivo nel nome deve essere espresso come sale o forma idrata, anche al fine di ridurre il rischio di *dosing errors*, ad esempio "60 mg diltiazem hydrochloride".

2. E' possibile usare lettere maiuscole e minuscole nei nomi?

Genericamente sarebbe preferibile che venissero proposti nomi con la prima lettera maiuscola e gli altri caratteri minuscoli oppure nomi che hanno tutti i caratteri minuscoli o tutti maiuscoli. Sono considerati accettabili anche nomi con una lettera maiuscola iniziale e un'altra inserita nella parte centrale del nome ("*camel case*").

Si fa riferimento per ulteriori informazioni al documento *Compilation of QRD decisions on stylistic matters in product information* reperibile al seguente link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-stylistic-matters-product-information_en.pdf.

Si noti che nel provvedimento autorizzativo il nome viene scritto tutto con lettere maiuscole, in quanto la banca dati genera automaticamente soltanto caratteri maiuscoli.

3. Quando è possibile usare per un medicinale un "marchio a ombrello"? Come viene valutata l'accettabilità di un marchio a ombrello?

E' possibile proporre come denominazione per un medicinale un "marchio a ombrello", ovvero un marchio uguale o simile a quello di un medicinale già in commercio, accompagnato da elementi aggiuntivi chiamati "*qualifiers*". L'uso del marchio a ombrello è considerato accettabile solo se sono rispettate le seguenti condizioni:

1) il marchio a ombrello deve essere sempre accompagnato da elementi aggiuntivi riferiti esclusivamente o alla categoria farmacoterapeutica, o alle indicazioni del medicinale, o ad altre informazioni che individuano il prodotto in maniera univoca e che consentano al paziente una identificazione specifica rispetto ad altre confezioni con lo stesso marchio o marchio simile: non sono ammessi marchi finalizzati a caratterizzare il medicinale secondo suggestioni d'uso improprie;

2) la denominazione (marchio) non deve essere usata, nemmeno in parte, per prodotti merceologici diversi dai medicinali (ad esempio: medicinale/integratore, medicinale/cosmetico, medicinale/presidio medico-chirurgico, etc.).

Si fa riferimento, per ulteriori informazioni, al documento *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure*.

4. **E' possibile cambiare la base legale della domanda di AIC in corso di procedura?**

La base legale di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale per uso umano rappresenta il riferimento normativo in base al quale è possibile richiedere l'AIC e determina il tipo di documentazione da presentare a supporto della domanda. La base legale è scelta dal Richiedente l'AIC e la correttezza della base legale è valutata dall'Autorità Competente durante la fase di validazione amministrativa. Non è possibile cambiare la base legale di una domanda di AIC dopo la partenza della procedura (day 0). Si fa riferimento al parere del CMDh sull'argomento, riportato nelle minute delle riunioni di Febbraio 2017 e Novembre 2020, ove è chiarito che la base legale di una domanda di AIC non può essere cambiata in corso di procedura. Per utilizzare una diversa base legale il richiedente deve presentare una nuova domanda di AIC.

5. **Come si accede ai servizi informatici dell'AIFA per ottemperare al pagamento delle tariffe relative alle domande di nuova AIC/Line extension?**

Ogni Azienda che intenda presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ad AIFA attraverso procedura Nazionale o di Mutuo Riconoscimento/Decentrata deve essere abilitata ad accedere ai sistemi informatici dell'AIFA tramite apposita registrazione. Qualora non ne sia già in possesso, l'Azienda deve richiedere l'assegnazione di un codice SIS, necessario per effettuare i pagamenti delle tariffe e per ricevere i codici AIC per i medicinali di propria titolarità. Dopo aver ottenuto il codice SIS deve essere richiesta l'abilitazione alle applicazioni dell'Agenzia per un Amministratore Utente Aziendale (AUA). Per i dettagli relativi alla procedura di registrazione ai sistemi informatici dell'AIFA, alla procedura di assegnazione del codice SIS e alla procedura di abilitazione dell'AUA si fa riferimento al comunicato disponibile sul sito dell'agenzia al seguente link <https://www.aifa.gov.it/accesso-ai-sistemi-informatici-di-aifa> e ai relativi allegati.

6. **Come devono essere inviati all'Autorità Competente Nazionale i testi definitivi tradotti in Italiano relativi a una procedura decentrata conclusa con esito positivo?**

I testi definitivi, relativi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, al Foglio Illustrativo e alle Etichette, approvati in corso di procedura (*common tests*), tradotti in lingua italiana, devono essere trasmessi entro 7 giorni dalla fine di una procedura con esito positivo, come indicato nella Comunicazione di Fine Procedura (End of Procedure Letter) inviata dal RMS. Il titolare deve presentare traduzioni dei testi di alta qualità in accordo al documento *Best practice guide on the submission of high quality national translations (CMDh/255/2012/rev1)* disponibile al seguente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_255_2012_Rev1_2017_02_cleanx.pdf.

Nei testi in lingua italiana devono essere inserite le informazioni aggiuntive relative ai requisiti nazionali in accordo agli articoli 57 e 62 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, come aggiornati dall'AIFA e pubblicati nel documento del CMDh "Blue-box requirement", disponibile sul sito dell'HMA al seguente link <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma.html>.

Gli stampati devono essere inviati alla casella di posta Stampati.AIC_MR-DC@aifa.gov.it in formato word. Si rammenta che il testo non deve contenere link a siti di natura commerciale o non autorizzati da AIFA. Qualora tali testi siano elaborati utilizzando siti informativi comunemente consultati e di natura non istituzionale, è responsabilità dei titolari di

AIC assicurare che il testo trasmesso sia epurato da ogni possibile fonte di contaminazione informativa.

7. **Come si deve esprimere il dosaggio per un nuovo medicinale generico se nel prodotto di riferimento non risulta espresso in linea con la linea guida Europea “QRD recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (as stated in section 1 of SPC, and in the name section of labelling and PL)”?**

L’espressione del dosaggio nel nome del medicinale risponde all’esigenza di dare informazioni sul contenuto del medicinale in termini di sostanza attiva, per facilitarne l’identificazione rispetto ad altre presentazioni, in vista dell’uso da parte del paziente e della prescrizione da parte del medico. Pertanto, al fine di trasferire un’informazione corretta e chiara in merito alla quantità di sostanza attiva presente nel medicinale, il dosaggio deve preferibilmente essere espresso in conformità alle indicazioni del documento citato.

Solo nel caso in cui la diversa espressione del dosaggio tra il medicinale generico e il medicinale di riferimento possa generare confusione rispetto al contenuto di sostanza attiva e alla dose raccomandata, con decisione da assumere caso per caso, potrà essere considerato accettabile che il dosaggio del medicinale generico sia allineato a quello del medicinale di riferimento.

8. **Se per un medicinale sono autorizzati due produttori di finito (X e Y) e il primo (X) si approvvigiona dal produttore di API A e il secondo (Y) dal produttore di API B, è possibile accettare che il Produttore X fornisca la dichiarazione della Persona Qualificata (QP) per il solo produttore A di API e che il Produttore Y fornisca la dichiarazione della QP per il solo produttore B di API, descrivendo dettagliatamente tale flusso nell’ANNEX 5.8 dell’Application Form?**

No, non è accettabile limitare la dichiarazione della QP ai siti effettivamente utilizzati, qualora siano proposti più fornitori di API per la produzione di un medicinale, in quanto per ogni fornitore deve essere presentata una dichiarazione attestante che la sostanza attiva è prodotta in conformità alle GMP a firma delle QP di tutti i siti coinvolti nella produzione dei medicinali, che utilizzano la sostanza attiva come materia prima, e di tutti i siti responsabili per il rilascio dei lotti del prodotto finito.

La dichiarazione può essere firmata da una sola QP, a nome di tutte quelle specificate nella parte B della *QP declaration*, a condizione che vi sia un accordo tecnico tra le aziende in merito alla gestione della responsabilità GMP e che sia espressamente indicato che la dichiarazione è firmata a nome di tutte le Persone Qualificate interessate.

Si fa riferimento al documento *Q&A – QP Declaration* (https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM Dh_340_2015_Rev.7_2021_12_clean_-_QA_on_QP_Declaration.pdf) e al documento *Guidance for the template for the qualified person’s declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture “The QP declaration template* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-template-qualified-persons-declaration-concerning-good-manufacturing-practice-gmp_en.pdf)

9. **E’ possibile per un titolare proporre un solo sito produttivo di sostanza attiva, quando nel CEP o nell’ASMF del fornitore di API sono presenti più siti produttivi, e quindi presentare una dichiarazione QP solo per il sito proposto?**

E’ accettabile che venga proposto e autorizzato uno solo dei siti produttivi del fornitore di API inclusi nel CEP o nell’ASMF, a condizione che il sito produttivo di sostanza attiva proposto sia chiaramente indicato nelle sezioni pertinenti del dossier, nell’annex 5.8 e nell’Application Form

e che sia presentato un *commitment* da parte del titolare a utilizzare solo lotti di sostanza attiva prodotti nel sito indicato. In tal caso la dichiarazione QP dovrà riportare solo il sito produttivo che si intende registrare per il medicinale.

Qualora in seguito si desideri aggiungere altri siti produttivi dello stesso fornitore di API, sarà necessario presentare apposita variazione per modificare i termini dell'AIC, corredata da dichiarazione QP aggiornata che includa il nuovo sito produttivo.

Si fa riferimento al documento Q&A – QP Declaration ([https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM Dh_340_2015_Rev.7_2021_12_clean - QA on QP Declaration.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM Dh_340_2015_Rev.7_2021_12_clean_-_QA_on_QP_Declaration.pdf)).

B) Variazioni

10. Come devono essere presentate le domande di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio incluse tutte le successive integrazioni?

Le domande devono essere presentate sul Portale Variazioni di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it/>), accompagnate da *cover letter* e *application form*:

- in formato elettronico con firma digitale o sottoscritti e presentati unitamente alla copia del documento d'identità;
- oppure in formato cartaceo sottoscritti con firma in originale.

Quanto sopra si estende anche a tutti i documenti che richiedono una firma, presentati nell'ambito di procedure nazionali e di mutuo riconoscimento/decentrate in cui l'Italia agisce da RMS. Per queste ultime procedure anche le certificazioni rilasciate da altri Enti/Organismi pubblici appartenenti all'EEA devono essere presentate in originale o in copia conforme autenticata. Per tutte le procedure la *cover letter* delle variazioni di tipo II deve possedere la marca da bollo. Per l'assolvimento dell'imposta di bollo si rimanda a quanto previsto nel comunicato pubblicato sul sito AIFA in data 26/03/2020 e agli ulteriori aggiornamenti sul sito dell'Agenzia disponibili ai seguenti link:

- <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo>;
- <https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo-di-cui-al-d-p-r-n-642-72-da-parte-di-soggetti-esteri>.

In merito all'utilizzo del *Common European Submission Portal* (CESP) e alle disposizioni vigenti per le submission delle varie tipologie di istanze che vengono presentate agli Uffici Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Procedure Post Autorizzative si rappresenta che, pur essendo tale utilizzo obbligatorio a partire dal 01/07/2019 per tutte le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, AIFA richiede, sia per le procedure nazionali sia per quelle di mutuo riconoscimento e decentrate, che le domande di variazione e successive integrazioni siano sempre trasmesse anche tramite il Portale Variazioni. Si fa riferimento a quanto indicato sul *website* del CESP, nella sezione "*Contacts*" (<https://cespportal.hma.eu/Public/Contacts>) e al comunicato AIFA del 27.6.2019 disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/utilizzo-obbligatorio-del-portale-cesp-per-la-trasmissione-di-documentazione-riguardante-procedure-di-mutuo-riconoscimento-e-decentrate>.

11. Come devono essere trasmessi i testi tradotti in lingua italiana relativi a variazioni presentate con procedura MR/DC?

In accordo a quanto indicato nei capitoli 3,4 e 5 del documento del CMDh *Best practice guide for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure* (<http://www.hma.eu/96.html>) i testi tradotti nella lingua nazionale vanno presentati:

- per le variazioni di tipo IA e IB insieme al resto della documentazione al momento della presentazione della variazione;
- per le variazioni di tipo II, entro 5 giorni dalla comunicazione di approvazione della procedura e vanno inseriti nel Portale Variazioni;
- per le procedure di worksharing che includono solo variazioni di tipo IB insieme al resto della documentazione al momento della presentazione della variazione.

12. Quando può essere seguita la procedura di *worksharing* (WS)?

Dall'entrata in vigore del Regolamento (CE) n° 712/2012, ai sensi dell'art 20, è possibile la presentazione secondo la procedura di condivisione del lavoro (WS) di una o più variazioni di tipo IB e di tipo II per modifiche apportate a più medicinali, appartenenti allo stesso titolare, autorizzati con procedura centralizzata e /o mutuo riconoscimento/decentrata (MR/DC) e nazionale [WS misti], oppure a medicinali meramente nazionali autorizzati in più di uno Stato Membro nei casi in cui nella procedura siano coinvolti più Stati Membri [WS nazionali]. La procedura di *worksharing* non si applica a variazioni di tipo IA. Per l'applicabilità della procedura di *worksharing* non è un requisito che i medicinali interessati abbiano dossier e informazioni del prodotto armonizzate, ma è un requisito che le modifiche richieste non comportino valutazioni specifiche per prodotto. I medicinali inseriti nel WS devono appartenere allo stesso titolare di AIC nell'accezione indicata nella *Commission Communication* (98/C 229/03).

13. E' possibile presentare un *grouping* (raggruppamento di variazioni) per più medicinali autorizzati per via nazionale?

Per i medicinali autorizzati con procedura meramente nazionale, è possibile la presentazione sotto forma di *grouping* (G) di una o più variazioni non solo di tipo IA, ma anche di tipo IB e/o tipo II, apportate a più medicinali aventi lo stesso titolare di AIC nell'accezione di cui alla *Commission Communication* (98/C 229/03) (art. 13 quinquies del Regolamento (CE) n° 712/2012). Resta fermo che il *grouping* di variazioni è consentito soltanto a condizione che le variazioni in questione rientrino in uno dei casi di cui all'allegato III del Regolamento. A tal fine, è utile tener conto di quanto precisato più in dettaglio nel documento del CMDh *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products* reperibile al seguente link: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_173_2010_Rev10_2013_07_clean.pdf.

14. E' possibile presentare un WS per l'adeguamento alla linea guida sugli eccipienti includendo medicinali che contengono la stessa sostanza attiva, ma differente composizione in termini di eccipienti?

In caso di aggiornamento delle informazioni del prodotto per adeguamento alla linea guida sugli eccipienti dell'EMA, sulla base di quanto stabilito CMDh, non è accettabile proporre *un worksharing* tra medicinali che contengono la stessa sostanza attiva, ma diversa composizione quali-quantitativa in termini di eccipienti, in quanto ciò richiederebbe una valutazione prodotto-specifica per diversi dosaggi o forme farmaceutiche. Potrebbero invece essere inclusi nel WS medicinali uguali "per eccipiente" ovvero che contengono uno stesso eccipiente, oggetto della modifica di aggiornamento, a condizione che la modifica proposta sia identica. Si fa riferimento alle Minute del CMDh della Riunione di ottobre 2018, reperibili al seguente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/2018_10_CMDh_Minutes.pdf.

15. **È possibile presentare una variazione per la richiesta di attribuzione di un nuovo medicinale di riferimento (ad es. quando l'AIC del medicinale di riferimento indicato nella prima domanda di autorizzazione non è più valida)?**

Il medicinale di riferimento di un medicinale approvato con domanda presentata in accordo agli artt. 10(1) e 10(3) della Direttiva 2001/83/CE (*generic e hybrid application*) non può essere cambiato per tutto il corso della vita del medicinale. L'AIC resta valida anche se l'AIC del medicinale di riferimento è stata revocata o è decaduta. E' possibile indicare un diverso medicinale di riferimento, appartenente tuttavia alla stessa *Global Marketing Authorisation* (GMA), solo per aggiornare i testi con le informazioni di sicurezza. Qualora non fosse disponibile un medicinale di riferimento appartenente alla stessa GMA, il titolare del medicinale generico ha comunque l'obbligo di mantenere le informazioni del prodotto aggiornate proponendo le modifiche delle informazioni di sicurezza in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh o a evidenze riportate in letteratura. Si fa riferimento al documento di Q&A disponibile sul sito del CMDh al seguente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev56_05_2020_clean_c_-_QA

16. **In caso di variazioni di Tipo IA è necessario riportare come data di revisione del testo l'implementation date riportata nell'Application Form oppure la data di pubblicazione in GU?**

La data riportata nell'RCP al paragrafo 10 come "Data di revisione del testo" deve essere quella relativa all'ultima modifica significativa delle informazioni di sicurezza del medicinale. Si fa riferimento al documento *Guideline on summary of product characteristics – SmPC* (https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf).

Per variazioni di tipo IA che determinano una modifica significativa delle informazioni di sicurezza del medicinale, la data di revisione del testo da indicare nell'RCP coincide con quella di attuazione della modifica da parte del titolare (*implementation date*).

17. **In caso di aggiornamento della linea guida EMA sugli eccipienti per un medicinale non in commercio l'Azienda può evitare di presentare opportuna variazione entro la deadline richiesta, impegnandosi ad effettuarla prima dell'immissione in commercio del medicinale sul canale distributivo o alla prima variazione con impatto sugli stampati?**

Le tempistiche stabilite dall'EMA si applicano a tutti i medicinali autorizzati anche se non commercializzati. In linea con quanto stabilito dall'EMA per i medicinali approvati con procedura centralizzata, anche per medicinali autorizzati con altre tipologie di procedure l'aggiornamento delle informazioni del prodotto con le avvertenze relative agli eccipienti con effetto noto in accordo alle informazioni presenti nell'*Annex* della linea guida EMA, devono essere introdotte alla prima occasione utile, ovvero alla prima procedura regolatoria con impatto sugli stampati o, in caso non sia prevista alcuna attività regolatoria sul prodotto, entro 3 anni dalla data di aggiornamento del relativo eccipiente, riportata nella colonna posiziona accanto a quella del nome, intitolata "*updated on*", attraverso la presentazione dell'apposita variazione di tipo IB. Si fa riferimento al documento *Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* pubblicato sul sito dell'EMA al link <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling>.

Si precisa che, in linea generale, il Regolamento 1234/2008 si applica ai medicinali autorizzati indipendentemente dalla loro commercializzazione.

18. Quali dati devono essere presentati per aggiornare i testi in accordo alla linea guida EMA sugli eccipienti?

Ove indicato un valore soglia al quale o al di sopra del quale è necessario inserire l'avvertenza indicata, per giustificare l'inserimento, o il mancato inserimento, della relativa informazione, deve essere allegata la sezione del modulo 3 del dossier autorizzativo nella quale è descritta la composizione quali-quantitativa in eccipienti del medicinale. Devono inoltre essere forniti i calcoli eseguiti per stabilire se la quantità di eccipiente presente nel medicinale supera o meno il valore soglia, al fine di definire la corretta avvertenza. Se non diversamente indicato, i valori soglia sono riferiti alla quantità di eccipiente assunto con la massima dose giornaliera raccomandata per il medicinale. Se il testo riporta il termine "per dose" si deve considerare la dose del medicinale. Si fa riferimento alla linea guida EMA per ulteriori informazioni.

19. E' possibile aggiornare l'indirizzo per l'invio delle segnalazioni relative agli eventi avversi contestualmente a una variazione del gruppo B?

Il cambio indirizzo segnalazioni avverse all'interno di variazioni del gruppo B non è accettabile in accordo a quanto specificato dalla Q&A 3.16 del documento Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009/Rev.57*, reperibile al seguente link: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM_Dh_132_2009_Rev57_12_2021_clean_-_QA_on_Variations.pdf.

L'indirizzo può essere modificato in occasione della prima variazione utile con impatto sugli stampati di tipo IB e di tipo II del gruppo C, del rinnovo dell'AIC o attraverso la presentazione di una procedura di variazione nazionale di tipo IA C.I.z.

a. Modifiche Amministrative

20. Dall'entrata in vigore di Brexit, nessun sito produttivo situato in UK(GB) può essere utilizzato per il controllo e il rilascio dei lotti dei medicinali autorizzati nell'Unione Europea, ad eccezione di eventuali specifiche deroghe valide solo per IE, CY, MT e UK(NI). Se per un medicinale, oltre a siti di controllo e rilascio situati in uno Stato Membro dell'Unione, risultano ancora registrati siti situati in UK(GB), che tuttavia non eseguono controllo e rilascio dei lotti in Italia, entro quanto tempo devono essere eliminati?

Il titolare AIC ha la responsabilità di non utilizzare i siti UK(GB) (ad eccezione cioè di quelli situati nel territorio Regno Unito/Irlanda del Nord) per il controllo e il rilascio dei medicinali commercializzati in Italia. L'eliminazione di siti alternativi di controllo e rilascio situati in UK(GB) deve essere sempre presentata attraverso opportuna variazione nel più breve tempo possibile, a meno che tali siti siano mantenuti nel dossier in seguito a specifica esenzione rilasciata dalle autorità competenti di IE, CY, MT e UK(NI) valida esclusivamente per i loro territori. La variazione di tipo IA può essere presentata entro e non oltre 12 mesi dall'implementazione, secondo quanto previsto dal Regolamento (CE) n. 1234/2008, come modificato dal Regolamento n. 712/2012. Recentemente, per evitare potenziale carenza di medicinali in tali Paesi, la Commissione Europea ha prorogato ulteriormente la fase di transizione fino all'entrata in vigore dei nuovi Regolamenti in materia: pertanto, per le specifiche scadenze ai fini regolatori si consiglia di considerare gli aggiornamenti sui pertinenti siti istituzionali. Si fa riferimento al documento di Q&A relativo a Brexit pubblicato sul sito del CMDh <https://www.hma.eu/535.html> e al conseguente aggiornamento della Commissione Europea:

https://ec.europa.eu/info/publications/approval-content-draft-commission-notice-application-unions-pharmaceutical-acquis-markets-historically-dependent-medicines-supply-or-through-parts-uk-other-northern-ireland_it.

21. **Possono essere eliminati più siti produttivi con una singola variazione di tipo IA, A7?**
L'eliminazione di più siti produttivi per la sostanza attiva, intermedi e prodotto finito per una stessa AIC può essere presentata con un'unica variazione IA, fermo restando il rispetto delle condizioni richieste dalla tipologia A.7. Si fa riferimento alla Q&A 3.2, CMDh/132/2009/Rev.27.

b- Modifiche concernenti la Qualità

22. **Può essere presentata una variazione di tipo IA sotto la categoria B.II.d.1.c per l'aggiunta di un nuovo parametro di specifica per il controllo di un'impurezza nel prodotto finito?**
Qualora si intenda aggiungere un nuovo parametro di specifica per un'impurezza nel controllo del prodotto finito, la variazione è classificata come tipo IB e non tipo IA, in quanto non è rispettata la condizione 7, la quale è stata modificata escludendo tutte le impurezze e non solo quelle genotossiche.
23. **In caso di blister già registrato PVC/Alu, l'aggiunta di un blister con lo stesso materiale (PVC/Alu) ma con spessore o grammatura differente in uno dei due componenti, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?**
No, il diverso spessore o la diversa grammatura non comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC. L'aggiunta di un confezionamento primario con specifiche tecniche diverse da quelle del confezionamento autorizzato, quali spessore e grammatura, dovrà essere richiesta tramite apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.
24. **In caso di blister già registrato PVC/Alu con PVC bianco, l'aggiunta di un blister con lo stesso materiale (PVC/Alu) con PVC trasparente comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?**
No, il diverso tipo di PVC (bianco o trasparente) non comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC. L'aggiunta di un confezionamento primario con specifiche tecniche diverse da quelle del confezionamento autorizzato dovrà essere richiesta con l'apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.
25. **L'aggiunta di un flacone di uguale materiale ma con dimensioni diverse, a parità di volume di riempimento, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?**
No, la capacità (in unità di volume) del materiale di confezionamento non rientra nella descrizione del medicinale, ove viene indicato il volume di riempimento ovvero la quantità di medicinale contenuta nel flacone. L'aggiunta di un materiale di confezionamento identico in termini di materiale ma con capacità di volume diversa da quella del confezionamento registrato dovrà essere richiesta con l'apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.
26. **L'aggiunta di un blister con PVC/PET/Alu al blister esistente PVC/OPA/Alu (modifica del materiale non in contatto con il medicinale), comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?**
Sì, l'aggiunta di un materiale di confezionamento con composizione qualitativa diversa da quella registrata richiede l'attribuzione di un nuovo codice AIC, oltre all'aggiornamento della relativa sezione del dossier con tutta la documentazione atta a dimostrare la qualità del nuovo tipo di confezionamento proposto e l'equivalenza con quello registrato in relazione alla stabilità

del medicinale. Si precisa che per ogni confezione con nuovo materiale di confezionamento che si chiede di aggiungere dovrà essere presentato un corrispondente numero di variazioni, anche sotto forma di grouping.

27. L'aggiunta di un flacone con un tappo in PE comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC rispetto al flacone autorizzato con tappo in PP?

No, il materiale di confezionamento del sistema di chiusura non viene incluso nella descrizione del medicinale e l'aggiunta di un sistema di chiusura con materiale diverso non implica l'attribuzione di un nuovo codice AIC, a meno che non si tratti di dispositivo di somministrazione (tappo applicatore, tappo contagocce, ecc...). L'aggiunta del nuovo confezionamento andrà richiesta tramite apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.

28. La modifica del quantitativo di dissecante in un flacone comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?

No, la quantità di dissecante incluso nel confezionamento non comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC, sia nel caso di confezione in aggiunta che in sostituzione, se il periodo di validità e le condizioni di conservazione sono invariate, in caso di contemporanea presenza delle due confezioni. Tale modifica impone comunque l'aggiornamento della relativa sezione del dossier attraverso la presentazione di apposita variazione.

29. E' corretto presentare una variazione di tipo IA sotto la categoria B.II.e.5.a) per la modifica nella dimensione della confezione del prodotto finito?

La variazione di modifica della dimensione della confezione del prodotto finito può essere presentata come variazione di tipo IA_N (B.II.e.5.a).1), solo se "entro i limiti di confezione al momento approvate", cioè se la confezione richiesta si colloca all'interno di un range di unità posologiche già autorizzate (ad esempio si chiede una confezione da 20 compresse e sono già autorizzate le confezioni da 10 e 30 compresse). Qualora invece la confezione approvata sia solo una, non esistendo un range, la variazione è da ritenersi "al di fuori dei limiti di confezione al momento approvate", quindi tipo IB (B.II.e.5.a).2). A tal proposito si precisa altresì che il range da tenere in considerazione deve essere riferito al dosaggio/forma farmaceutica per il quale si sta chiedendo la confezione aggiuntiva.

30. La modifica del volume/peso nominale di un medicinale multidose (variazione B.II.e.5.d) comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?

Sì, la modifica del volume di riempimento/peso nominale di un medicinale multidose implica un aumento della quantità di medicinale e di unità posologiche e costituisce l'aggiunta di una nuova confezione con conseguente attribuzione dei codici AIC.

31. Come deve essere presentato un certificato di conformità alla Farmacopea Europea nuovo o aggiornato (per una sostanza attiva, per una materia prima/un reattivo/una sostanza intermedia utilizzati nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, per un eccipiente), ai sensi del Regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione del 24 novembre 2008, e successive modificazioni, per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale?

In relazione alla presentazione di domande di variazione relativamente ai Certificati di Conformità alla monografia di Farmacopea Europea (CEP) per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, si fa riferimento alle indicazioni fornite nel comunicato AIFA del 16/02/2016 "Aggiornamento delle indicazioni AIFA per la

presentazione di domande di variazione relativamente ai CEP” disponibile al seguente link:
<https://www.aifa.gov.it/it/-/aggiornamento-delle-indicazioni-aifa-per-la-presentazione-di-domande-di-variazione-relativamente-ai-cep-16-02-2016->.

c. Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia, e la farmacovigilanza

32. Come discriminare correttamente, per un medicinale generico, il numero di variazioni da dover presentare per proporre un allineamento corretto al relativo medicinale di riferimento?

In accordo al documento “Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni” (*Classification Guideline*) nonché al documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, Q. 4.19.*, ogni singola modifica delle informazioni del prodotto di un medicinale generico per proporre l'allineamento al medicinale di riferimento richiede la presentazione di una variazione in accordo alla tipologia C.I.2.a,b o z. La singola modifica è identificata dall'insieme di dati che determina la variazione. Più variazioni possono essere raggruppate in accordo alle indicazioni fornite dal documento *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products*, <http://www.hma.eu/96.html>. Tuttavia, qualora non fosse possibile risalire al numero di procedure di variazione presentate per il medicinale di riferimento potrà essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b.

33. Come bisogna procedere per aggiornare le informazioni di sicurezza di un medicinale generico in linea con le raccomandazioni del PRAC (relative a procedure di referral, procedure di segnale o procedure PSUSA), se l'RCP del medicinale di riferimento non riporta tali informazioni?

Tutti i titolari di AIC dei medicinali hanno l'obbligo di tenere le informazioni del prodotto aggiornate ai sensi dell'art. 23(3) della Direttiva 2001/83/CE e dell'art.16(3) del Regolamento CE n.726/2004. I titolari dei medicinali contenenti il/i principio/i attivo/i oggetto di una procedura di valutazione delle informazioni di sicurezza da parte del PRAC sono tenuti a presentare una domanda di variazione per allineare i testi dei loro medicinali all'esito della stessa. Le tempistiche di implementazione sono generalmente indicate all'interno della raccomandazione del PRAC pubblicata sul sito dell'EMA insieme ai testi da implementare. Si fa riferimento ai seguenti documenti per maggiori informazioni:-

- CMDh/318/2014, Rev.1 *Recommendation for implementation of Commission decisions or CMDh agreements following union referral procedures where the Marketing Authorisation is maintained or varied*
(https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/P_ostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev.1_2019_02_clean_Implementation_of_EC_Decisions.pdf)

-Q&A 15 del documento *Questions & answers on signal management*
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-signal-management_en.pdf)

- Q&A 3.3. del documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008) Which procedure type is applicable for the implementation of product information updates after a PSUR worksharing procedure or single PSUR assessment (PSUSA) and when should the variations be submitted?*
(https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev57_12_2021_clean_QA_on_Variations.pdf).

- Comunicato AIFA “Chiarimenti sulla tempistica di presentazione di una variazione di modifica stampati a seguito di una raccomandazione del PRAC” (<https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-sulla-tempistica-di-presentazione-di-una-variazione-di-modifica-stampati-per-l-implementazione-di-una-raccomandazione-prac-consequente-alla-valutazione-di-una-procedura-di-signal-management-gestione-segnale->).

Non è accettabile che i titolari dei medicinali generici attendano che le modifiche di sicurezza vengano apportate ai testi del medicinale di riferimento per presentare una singola variazione, sotto la categoria C.I.2.a. Si fa riferimento alla Q&A 4.19 del documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*).

34. **Se un medicinale autorizzato ai sensi degli artt. 10(1) e 10(3) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche ha come medicinale di riferimento un medicinale autorizzato in UK, quale medicinale di riferimento deve essere scelto per gli aggiornamenti delle informazioni di sicurezza dopo l’entrata in vigore di Brexit?**

Alla fine del periodo di transizione non è più possibile utilizzare come medicinale di riferimento per domande di nuova AIC o variazione un medicinale con AIC in UK. Pertanto, in analogia ai casi in cui il medicinale di riferimento è stato revocato o l’AIC è decaduta, può essere preso come medicinale di riferimento un altro medicinale appartenente alla stessa GMA del medicinale UK, autorizzato in un altro Stato Membro. In questo caso, l’adeguamento alle informazioni di sicurezza del medicinale generico al medicinale preso come riferimento, può avvenire tramite la presentazione di una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

Tuttavia, se il medicinale generico chiede di adeguare gli stampati a quelli di medicinali appartenenti alla stessa GMA con testi non armonizzati, deve essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b (vedere Q&A 3.23).

Se non è disponibile un medicinale EU appartenente alla stessa GMA, può essere preso come riferimento un medicinale non appartenente alla stessa GMA del medicinale UK e gli aggiornamenti dovranno essere presentati tramite variazione di tipo II sotto la categoria C.I.4.

Si fa riferimento al documento *Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP* disponibile al link https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_373_2018_Rev.8_04_2021_clean_-_Brexit_PG.pdf.

Qualora il titolare non voglia utilizzare un diverso medicinale di riferimento, si ricorda che il titolare del medicinale generico è tenuto comunque ad aggiornare le informazioni di sicurezza del medicinale in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh.

35. **Nel caso di un allineamento degli stampati di un medicinale generico a quelli del medicinale di riferimento, qualora per la stessa *Adverse Drug Reaction (ADR)* fosse riportata per i medicinali una frequenza diversa, è corretto proporre la frequenza maggiore?**

Il medicinale generico approvato ai sensi dell’art.10(1) generic application della direttiva 2001/83/CE è esonerato dalla conduzione di studi clinici e dalla presentazione degli PSUR in quanto può far riferimento ai dati clinici disponibili per il medicinale di riferimento. Per tali medicinali non è quindi possibile che per il medicinale generico siano disponibili dati di sicurezza diversi da quelli del medicinale di riferimento.

In caso di medicinali approvati ai sensi dell’art. 10.3 hybrid application, non è prevista alcuna deroga alla presentazione degli PSUR da parte del titolare ed è pertanto possibile che per la stessa ADR venga segnalato un numero di casi diverso rispetto al medicinale di riferimento. In tal caso qualora la frequenza riportata per il medicinale “hybrid” fosse superiore, è corretto riportarla negli stampati.

36. **Qual è il modo corretto di procedere per aggiornare i testi *common* di un medicinale generico, registrato con procedura di MR/DC, rispetto alle informazioni di sicurezza del medicinale di riferimento, quando i testi del medicinale di riferimento nei diversi Stati non sono armonizzati? In questo caso, quale medicinale deve essere preso come riferimento per la variazione del generico (es. testo dell'Originator nel RMS)? Qual è la classificazione della variazione?**

Se il medicinale di riferimento di un medicinale generico approvato per procedura di MR/DC non è armonizzato nei diversi Stati Membri, deve essere presentata una variazione di tipo II C.I.2.b. A supporto della domanda deve essere presentata una *Clinical overview* o *Clinical Expert Statement* che giustifichi la scelta del medicinale preso come riferimento, eventualmente accompagnata da altra documentazione a supporto. Come regola generale deve essere scelto come riferimento il medicinale con le informazioni del prodotto più aggiornate rispetto alle informazioni di sicurezza. Qualora le informazioni di sicurezza del generico risultassero più aggiornate di quelle del medicinale di riferimento non armonizzato, tali informazioni aggiuntive non devono essere eliminate o modificate. Qualora l'aggiornamento delle informazioni del prodotto presentate per il medicinale generico fosse relativo a informazioni di sicurezza armonizzate nel medicinale di riferimento autorizzato nei diversi Stati Membri, a causa di una modifica presentata tramite procedura di *worksharing*, può essere presentata una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

Si fa riferimento alla Q&A 3.23 del documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009/Rev.57*, reperibile al seguente link:https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev57_12_2021_clean_-_QA_on_Variations.pdf.

37. **Nell'ambito di una variazione che consiste nell'introduzione, o in una modifica, di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il piano di gestione dei rischi (tipologia C.I.11), quando la modifica determini una modifica nei testi del medicinale, deve essere presentata anche una variazione relativa all'aggiornamento dei testi?**

La modifica delle informazioni del prodotto deve essere sempre richiesta tramite apposita variazione. Nel caso in cui la modifica dei testi sia determinata dall'introduzione della condizione all'AIC, incluso il piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan – RMP*) del medicinale, questa deve essere presentata separatamente come tipo II C.I.4, o come grouping insieme alla variazione C.I.11.

38. **Se a seguito della presentazione di uno studio richiesto dall'Autorità Competente presentato attraverso una variazione C.I.13 è necessario apportare una modifica alle informazioni del prodotto, è necessario presentare una variazione separata?**

Nell'ambito della C.I.13, come chiaramente indicato nella Linea guida riguardante le diverse categorie di variazioni e l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, se la *valutazione, da parte dell'autorità competente, delle informazioni presentate comporta una modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, la relativa modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo è oggetto della variazione*. Quindi la modifica dei testi è coperta dalla variazione C.I.13.

39. **Se a seguito della conduzione di uno studio richiesto dall’Autorità Competente presentato tramite variazione C.I.13 o sulla base di nuovi dati di qualità, clinica, non clinica, presentati con variazione C.I.4 si deve apportare una modifica al RMP, è necessario presentare una variazione separata?**

Nell’ambito di una variazione di aggiornamento delle informazioni del prodotto sulla base di nuovi dati sotto la categoria C.I.4 o C.I.13 è possibile modificare il RMP senza presentare una variazione separata. Si fa riferimento alla Q/A 2 del documento Q&A - *Pharmacovigilance Legislation* disponibile al seguente link:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM Dh_257_2012_Rev23_2020_12_clean_QA_on_PhV.pdf.

40. **Come deve essere effettuata la richiesta di eliminazione delle parti del testo che si riferiscono alle indicazioni terapeutiche coperte da brevetto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo per i medicinali generici autorizzati e per quelli per i quali non è ancora stata rilasciata un’AIC?**

L’aggiornamento degli stampati dei medicinali generici per eliminazione o aggiunta di indicazioni terapeutiche per motivazioni legate alla copertura brevettuale del prodotto di riferimento (*originator*) è gestito a livello dalle singole Autorità competenti, anche per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata.

In caso di medicinali generici già autorizzati, indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata per la domanda di rilascio dell’AIC, per procedere all’eliminazione dagli stampati delle informazioni coperte da brevetto, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi 4.1, 4.2 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo, l’AIFA accetta la presentazione di una variazione di tipo IA_{IN}, sotto la categoria C.I.z.

Anche per il successivo re-inserimento delle informazioni non più coperte da brevetto dei medicinali equivalenti, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi 4.1, 4.2 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo è richiesta una variazione C.I.z di tipo IA(in).

La presentazione delle variazioni indicate dovrà essere effettuata tempestivamente ed accompagnata dall’invio di una comunicazione circa l’avvenuto deposito della variazione stessa, con l’indicazione dei medicinali coinvolti e del codice pratica generato dal Portale variazioni, all’indirizzo variazioni_brevetto@aifa.gov.it.

In caso di medicinali generici non ancora autorizzati all’immissione in commercio, se il titolare AIC desidera che non vengano incluse le parti coperte da diritti brevettuali nei testi, è tenuto a presentare una richiesta formale, prima che gli stampati siano approvati con il rilascio dell’AIC. Per le richieste di AIC presentate con procedura nazionale, è possibile non includere nella domanda le indicazioni terapeutiche coperte da brevetto sin dalla presentazione della domanda, previa precisazione da fornire nella lettera di accompagnamento (*cover*) della domanda stessa.

Si fa riferimento al comunicato pubblicato il 20.9.2019 *Richiesta di eliminazione delle parti coperte da brevetto dai testi degli stampati - Modalità operative*, disponibile al seguente link:
<https://www.aifa.gov.it/-/richiesta-di-eliminazione-delle-parti-coperte-da-brevetto-dai-testi-degli-stampati-modalita-operative>

e al successivo aggiornamento pubblicato il 21/07/2021 disponibile al link:

<https://www.aifa.gov.it/it/-/richiesta-di-eliminazione-delle-parti-coperte-da-brevetto-dai-testi-degli-stampati-modalit%C3%A0-operative-aggiornamento-del-21/07/2021->

41. Può essere presentata una variazione di tipo IA_{IN} sotto la categoria C.I.1.a per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di uno *Union referral*?

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo a uno *Union Referral* può essere presentata come tipo IA_{IN} solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi al *referral* non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA. Si fa riferimento alla Q&A 3.20, CMDh/132/2009/Rev.27.

42. Può essere presentata una variazione di tipo IA_{IN} sotto la categoria C.I.3.a per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una procedura riguardante lo PSUR o il PASS o una procedura secondo l'articolo 45 e 46 del Regolamento 1901/2006?

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo a una raccomandazione del PRAC o del CHMP relativa a procedure di PSUR, PASS o artt. 45 e 46 del Regolamento Pediatrico può essere presentata come tipo IA_{IN} solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi all'*Assessment/Outcome* della procedura di cui alla domanda di variazione non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA durante la fase di istruttoria della variazione. Riguardo all'aggiornamento stampati a seguito di PSUR *worksharing*, non essendo concordato a livello europeo il testo del Foglio illustrativo, le variazioni vanno presentate come IB, C.I.3.z. Si fa riferimento alla Q&A 3.3, CMDh/132/2009/Rev.27.

43. Quale variazione deve essere presentata per l'eliminazione di una forma farmaceutica o di un dosaggio per un medicinale autorizzato secondo procedura di MR/DC, qualora il medicinale abbia più di una forma farmaceutica/dosaggio presenti sotto una stessa MA (in Italia sotto una stessa AIC a 6 cifre)?

L'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio va presentata come una tipo IB, C.I.7, esclusivamente negli Stati Membri interessati. E' responsabilità dell'*Applicant* individuare quali Stati necessitano di variazione per l'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio. Si fa riferimento a Q&A 3.10, CMDh/132/2009/Rev.27.

44. Quale variazione deve essere presentata per aggiornare la sezione relativa all'EUCAST?

Non essendo prevista una specifica tipologia per questo tipo di modifica, è ritenuta accettabile la presentazione di una variazione di tipo IB C.I.z.

d- Determina sul silenzio/assenso

45. Cosa deve essere pubblicato in Gazzetta Ufficiale per le variazioni di tipo I rientranti nell'applicazione della Determina 25/08/2011 relativa al silenzio assenso e sue successive modifiche?

Le variazioni di tipo I rientranti nell'ambito di applicazione della procedura di "silenzio assenso" devono essere pubblicate nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (G.U.), parte seconda, entro 45 giorni dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i.. Il file pdf della pubblicazione in G.U. e gli stampati (RCP, FI, e/o Etichette) modificati dovranno essere inviati ad AIFA, Ufficio Procedure Post Autorizzative, entro 30 giorni dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, mediante caricamento sul Portale Variazioni. Sono escluse dall'obbligo di pubblicazione nella G.U. le variazioni rientranti nell'applicazione dell'art. 5 della Determina DG/1496/2016, ovvero le variazioni di tipo I MR/DC senza impatto sull'AIC e rientranti nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso.

Si fa riferimento alle Note esplicative e ai comunicati AIFA seguenti:

- Nota esplicativa per l'applicazione della procedura del "silenzio/assenso", in linea con le disposizioni adottate nella determinazione aifa DG/880/2021 del 19.07.2021, che integra e sostituisce le note esplicative relative alle precedenti determinazioni (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/nota_esplicativa_procedura_silenzio_assenso_04.11.2021.pdf);
- Comunicato AIFA "Modalità operative per l'attuazione delle variazioni di Mutuo Riconoscimento/Decentrata (29/12/2016)" e "Nota esplicativa della Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-operative-per-l-attuazione-delle-variazioni-di-mutuo-riconoscimento-decentrata-29-12-2016->);
- Comunicato AIFA "Aggiornamento Nota Esplicativa della Determinazione DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/aggiornamento-nota-esplicativa-della-determinazione-dg-1496-2016-relativa-all-applicazione-degli-artt-23-e-24-del-regolamento-ce-n-1234-2008>);
- Comunicato AIFA "Aggiornamento della Nota esplicativa della Determinazione DG/1496/2016" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/aggiornamento-della-nota-esplicativa-della-determinazione-del-direttore-generale-del-7-dicembre-2016-dg/1496/2016>);
- Comunicato AIFA "Aggiornamento modelli delle variazioni tipo I rientranti nell'applicazione della Determina AIFA 25/08/2011" (<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-modelli-delle-variazioni-tipo-i-rientranti-nell-applicazione-della-determina-aifa-25-08-2011-05-07-2018->).

46. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni C.I.z per adeguamento alla linea guida sugli eccipienti?

Le variazioni C.I.z per l'adeguamento alla linea guida eccipienti possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai diversi valori soglia, l'avvertenza più appropriata da inserire negli stampati. La procedura del silenzio/assenso per variazioni di adeguamento alla linea guida degli eccipienti è sempre applicabile per medicinali autorizzati con procedure di MR/DC, concluse a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato il testo *common* e non sia richiesta un'ulteriore valutazione.

47. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni per modifica stampati su richiesta di AIFA?

Le variazioni C.I.z per modifica stampati su richiesta di AIFA possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui sia indicato da AIFA il testo in lingua italiana da includere nell'RCP, FI e/o etichette.

48. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni C.I.z per adeguamento al QRD template?

Le variazioni C.I.z per aggiornamento del testo, già autorizzato nel formato QRD, all'ultima versione del QRD template, possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui non vi siano modifiche sostanziali del testo già autorizzato a livello nazionale. Non rientrano invece nell'applicazione del silenzio/assenso le variazioni C.I.z per l'introduzione del test di leggibilità e contestuale primo adeguamento dei testi al QRD template.

49. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni tipo IB (C.I.5.z) per la modifica di regime di fornitura?

Le variazioni C.I.5.z per modifica del regime di fornitura possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui la modifica sia stata richiesta da AIFA e AIFA stessa abbia espressamente indicato che la variazione rientra nell'applicazione del silenzio/assenso e non è necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte.

50. Si può applicare il silenzio/assenso alle C.I.6 per l'eliminazione di un'indicazione terapeutica?

Le variazioni C.I.6 per l'eliminazione di un'indicazione terapeutica rientrano nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso.

51. Si può applicare il silenzio/assenso alle C.I.7 per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio?

Le variazioni C.I.7 per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio rientrano nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso. Si evidenzia che, in linea con la *Classification Guideline*, la tipologia di variazione può essere presentata solo se forma e dosaggi rimanenti sono adeguati per lo schema posologico autorizzato.

52. Si può applicare il silenzio/assenso alle B.II.e.5.b per l'eliminazione di una confezione (pack size)?

Le variazioni B.II.e.5.b per l'eliminazione di una confezione (pack size) rientrano nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso. Si evidenzia che, in linea con la *Classification Guideline*, la tipologia di variazione può essere presentata come tipo IA solo se le confezioni rimanenti sono adeguate per lo schema posologico autorizzato.

53. E' possibile implementare una variazione di tipo II relativa a una procedura di Mutuo Riconoscimento/Decentrata prima dei 30 giorni previsti dall'art. 24 del Regolamento 1234/2008?

Trattandosi di un termine previsto da un Regolamento europeo, la richiesta di implementazione di una variazione di tipo II prima dei 30 giorni previsti deve essere presentata alla singola Autorità Competente nazionale e adeguatamente motivata. Si precisa che qualora la richiesta venisse accolta, l'implementazione prima dei termini di legge potrà essere attuata solo nel Paese la cui Autorità competente ha accolto la richiesta.

54. Per le variazioni di Tipo IA è possibile non procedere con la comunicazione secondo Art. 23/24 poichè la data di implementazione è già notificata alle Autorità nell'Application Form?

Per le variazioni di tipo I e relativi grouping relative a procedure di MR/DC, che comportino o meno modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, rientranti nell'ambito di applicazione della determina AIFA del 25 agosto 2011, il titolare dell'AIC, ricevuta la comunicazione da parte dell'Autorità competente dello Stato membro di riferimento dell'accettazione della variazione, deve inviare ad AIFA entro 30 giorni una comunicazione riportante le informazioni atte a comprovare che la variazione determina, o meno, la modifica del provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente all'eventuale data di attuazione della modifica.

Si fa riferimento agli aggiornamenti della "Nota esplicativa della Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008" pubblicati sul sito dell'AIFA e disponibili al seguente link:

- Comunicato AIFA del 16 aprile 2019 "Aggiornamento Nota Esplicativa della Determinazione DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/aggiornamento-nota-esplicativa-della-determinazione-dg-1496-2016-relativa-all-applicazione-degli-artt-23-e-24-del-regolamento-ce-n-1234-2008>);

- Comunicato AIFA del 7 marzo 2022 “Aggiornamento della Nota esplicativa della Determinazione DG/1496/2016” (<https://www.aifa.gov.it/en/-/aggiornamento-della-nota-esplicativa-della-determinazione-del-direttore-generale-del-7-dicembre-2016-dg/1496/2016>).

55. Quanto stabilito dalla Determinazione DG /1496/2016 relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008 si applica a medicinali autorizzati per via nazionale, ma gestiti all'interno di una procedura europea di *worksharing*?

La procedura prevista per l'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008 e descritta nella nota esplicativa alla Determina DG/1496/2016, si applica anche a medicinali autorizzati per via nazionale che siano stati gestiti attraverso procedura europea (procedure nazionali copie di procedure europee).

C) Procedure non rientranti nell'ambito di applicazione delle variazioni: trasferimenti di titolarità, notifiche art. 78 comma 1 e 79 del Decreto Lgs. 219/2006, modifica del regime di fornitura

56. È possibile effettuare il trasferimento di titolarità di una procedura nazionale prima dell'ottenimento dell'AIC?

No. Il trasferimento di titolarità per medicinali la cui domanda di AIC è stata presentata con procedura nazionale può essere richiesto solo dopo che l'AIC è stata rilasciata. Per medicinali approvati con procedure di Mutuo Riconoscimento o Decentrate (MR/DC) il titolare può essere cambiato durante la procedura a condizione che la richiesta sia presentata con i documenti di risposta entro il giorno 106 o 160 della procedura e sia corroborata da idonea documentazione. Se la richiesta è presentata durante la fase nazionale o dopo il rilascio dell'AIC (sia per le procedure nazionali che per le procedure europee MR/DC) deve essere presentata parallelamente una variazione ai termini dell'AIC di tipo IA_{IN} (tipologia C.I.8.a) per modificare il Riassunto del Sistema di farmacovigilanza (*Summary of the Pharmacovigilance System (sPhVS)*) (Si fa riferimento al documento *Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 – Q&A 2.8*).

Per ulteriori informazioni si fa riferimento al comunicato Aifa *Trasferimenti di titolarità delle AIC dei medicinali (21/07/2015)* disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/trasferimenti-di-titolarita-delle-aic-dei-medicinali-21-07-2015-> e al comunicato *Modalità di presentazione di una domanda di trasferimento di titolarità AIC di medicinali nazionali e mutuo riconoscimento/decentrata* del 29.5.2019 disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/modalita-di-presentazione-di-una-domanda-di-trasferimento-di-titolarita-aic-di-medicinali-nazionali-e-mutuo-riconoscimento-decentrata>.

57. Quale tipologia di variazione deve essere presentata per modificare l'indirizzo di un Rappresentante Legale?

In primo luogo è bene chiarire che il Rappresentante Legale non è figura contemplata dalla normativa Italiana ma, in base a quanto stabilito dal Decreto Lgs. 219/2006, la dicitura corretta è "Rappresentante Locale", inteso come il soggetto che rappresenta, in uno Stato membro dell'UE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Il cambio di indirizzo di un Rappresentante Locale è una modifica che non rientra nel campo di applicabilità del Regolamento 1234/2008 (CE) delle variazioni. La modifica dell'indirizzo del Rappresentante Legale (inteso come Locale) deve essere notificata solo se questo è riportato nel FI o in etichetta attraverso la presentazione di una notifica 78 comma 1 per ogni medicinale.

58. Quale tipologia di variazione deve essere presentata per aggiungere o sostituire un concessionario di vendita?

Le modifiche dei concessionari di vendita dei medicinali non rientano nell'ambito di applicazione del Regolamento sulle Variazioni (CE) n. 1234/2008 come modificato dal Regolamento (CE) n. 712/2012. Per le modalità di invio delle notifiche relative ai concessionari di vendita di medicinali con AIC in Italia, registrati con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata, si fa riferimento alla procedura indicata sul sito dell'Agenzia al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1075095/modalit%C3%A0_invio_notifiche_concessi_onari_24.04.2020.pdf/1d12899a-70c7-fd24-e871-94a26eddad90.

59. Quale variazione deve essere presentata per modificare il regime di fornitura di un medicinale?

La modifica del regime di fornitura di un medicinale approvato attraverso una procedura nazionale o di Mutuo Riconoscimento/Decentrata non ricade nell'applicazione del Regolamento (CE) n. 1234/2008 come modificato dal Regolamento (CE) n. 712/2012 sulla base di quanto esplicitato nella linea guida sulle variazioni (*Classification Guideline*) in quanto la tipologia C.I.5, è prevista solo a medicinali autorizzati per procedura centralizzata. Tuttavia, le domande di modifica del regime di fornitura per medicinali autorizzati con procedura nazionale e di MR/DC devono essere presentate dalle Aziende tramite il Portale Variazioni richiamando, in generale, la tipologia C.I.5.z. che viene applicata come *unforeseen variation*. Ne consegue che la tipologia di variazione individuata dalle Aziende (tipo IB o tipo II) dipende dal tipo di richiesta ovvero se si tratta di una modifica riguardante l'adeguamento del regime di fornitura di un medicinale a quello già autorizzato per altro medicinale (IB) o a tutte le altre situazioni (tipo II). Nel primo caso (tipo IB), è opportuno precisare che le confezioni per le quali si richiede la modifica del regime di fornitura devono essere assolutamente sovrapponibili (per forma farmaceutica, dosaggio, modalità di somministrazione, unità posologiche) a quelle del medicinale autorizzato cui si chiede l'allineamento, per il quale il regime di fornitura proposto risulta già approvato. Per un medicinale autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento non è possibile procedere con la richiesta qualora la stessa comporti la modifica delle indicazioni terapeutiche, della posologia o di qualunque altra parte dell'RCP e del FI e del dossier non potendosi questa apportare solo nazionalmente.

60. Come possono essere aggiornati gli stampati a seguito degli aggiornamenti dei requisiti della Blue Box?

L'aggiornamento degli stampati alla nuova versione della Blue Box può essere richiesto nell'ambito di una qualunque altra variazione di Tipo IB e di Tipo II del gruppo C o rinnovo dell'AIC oppure, qualora non ci fossero attività regolatorie in corso e la modifica non comporti contestuale variazione dell'RCP, l'azienda può presentare una notifica ai sensi dell'art. 78 comma 1 del Decreto Lgs. 219/2006, avendo questa impatto solo su FI ed etichette.

Le modifiche richieste ai sensi degli artt.78 e 79 del D.Lgs. 219/2006 devono essere trasmesse in formato elettronico tramite PEC. Si fa riferimento al comunicato "Modalità di presentazione delle modifiche richieste ai sensi degli artt. 78 e 79 del D.Lgs. N° 219/2006 (artt. 61 (3) e 62 della Direttiva 2001/83/CE)" disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/modalit%C3%A0-di-presentazione-delle-modifiche-richieste-ai-sensi-degli-artt.-78-e-79-del-d.lgs.-n%C2%B0-219/2006-artt.-61-3-e-62-della-direttiva-2001/83/ce->

61. Come devono essere presentate le modifiche della QPPV, inclusi i recapiti quali indirizzo postale e email, telefono, fax, o modifiche dell'ubicazione del PSMF?

Le modifiche della QPPV e dei relativi recapiti o dell'indirizzo di ubicazione del PSMF possono essere aggiornati attraverso il database art. 57, senza necessità di presentare una variazione, all'indirizzo <http://bi.eudra.org/analytics/saw.dll?dashboard>, cui si accede tramite credenziali EMA. Si fa riferimento alle Q&A 1.9 e 2.8 del documento *Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*.

62. Quale variazione deve essere presentata per l'inserimento del QR Code in un medicinale autorizzato con procedura nazionale e con procedura MR/DC?

L'inserimento del QR code tramite il quale è possibile consultare le "e-statutory information" (RCP, FI, materiale educativo e video relativo alle sole informazioni autorizzate negli stampati) devono essere presentate attraverso una notifica ai sensi dell'art. 78 comma 1 del Decreto Lgs. 219/2006 oppure in concomitanza con altra procedura (variazioni di tipo IB o tipo II del Gruppo C o rinnovo dell'AIC).

Nel caso di *additional information*, ovvero video con contenuti extra, l'inserimento del QR code deve essere richiesto tramite la presentazione di una notifica ai sensi dell'art. 79 del Decreto Lgs. 219/2006.

Le modifiche richieste ai sensi degli artt. 78 e 79 del D.Lgs. n°219 del 2006 devono essere trasmesse in formato elettronico tramite PEC. Si fa riferimento al comunicato "Modalità di presentazione delle modifiche richieste ai sensi degli artt. 78 e 79 del D.Lgs. N° 219/2006 (artt. 61 (3) e 62 della Direttiva 2001/83/CE)" disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/modalit%C3%A0-di-presentazione-delle-modifiche-richieste-ai-sensi-degli-artt.-78-e-79-del-d.lgs.-n%C2%B0-219/2006-artt.-61-3-e-62-della-direttiva-2001/83/ce->

63. Come si deve procedere per introdurre un confezionamento multilingue (etichetta esterna e interna) per un medicinale autorizzato con procedura di MR/DC?

In caso di medicinali autorizzati per procedura di MR/DC può essere concordato un testo armonizzato "ridotto" rispetto a quello autorizzato via MRP/DCP con tutti gli Stati Membri coinvolti nella procedura attraverso una notifica via MRP Art 78 comma 1. Le lingue utilizzate devono essere indicate in *cover letter*.

Qualora il titolare non voglia proporre un testo ridotto, può direttamente procedere con una notifica a livello nazionale negli Stati Membri interessati. Per ulteriori informazioni si fa riferimento alla *Best Practice on Multilingual packaging* del CMDh disponibile al link: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/2_-_CMDh_413_2019_Rev2_2020_06_clean_CMDh_BPG_on_multilingual_packaging.pdf.

64. E' possibile predisporre confezioni multi-lingue che includano l'inglese perchè commercializzate in UK(GB)?

Confezionamenti multilingue che includono il mercato UK(GB) sono possibili solo se le informazioni del prodotto in UK sono identiche a quelle approvate negli Stati membri dell'Unione Europea e se etichette e foglio informativo sono perfettamente in linea con le informazioni presenti nel Riassunto delle caratteristiche del Prodotto. L'aggiunta di informazioni legate a requisiti nazionali (in accordo ai requisiti "blue box") devono essere di natura esclusivamente amministrativa. Per ulteriori informazioni si fa riferimento alla *Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via*

MRP/DCP (Q33) sui confezionamenti multilingue disponibile al seguente link:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_373_2018_Rev.8_04_2021_clean_-_Brexit_PG.pdf.

D) Rinnovi

65. Come devono essere presentate le domande di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluse tutte le successive integrazioni?

Le domande devono essere presentate sul Portale Rinnovi di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it/>), accompagnate da *cover letter* e *application form*:

-in formato elettronico con firma digitale o sottoscritti e presentati unitamente alla copia del documento d'identità; oppure

-in formato cartaceo sottoscritti con firma in originale.

Quanto sopra si estende anche a tutti i documenti che richiedono una firma e che sono presentati nell'ambito di procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e decentrate in cui l'Italia agisce da RMS. Per quest'ultime procedure anche le certificazioni rilasciate da altri Enti/Organismi pubblici appartenenti all'EEA devono essere presentate in originale o in copia conforme autenticata.

Per tutte le procedure la cover letter del rinnovo deve includere la marca da bollo. Per l'assolvimento dell'imposta di bollo si rimanda a quanto previsto nel comunicato pubblicato sul sito AIFA in data 26/03/2020 e agli ulteriori aggiornamenti sul sito dell'Agenzia disponibili ai seguenti link:

- <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo>;

- <https://www.aifa.gov.it/en/-/modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo-di-cui-al-d-p-r-n-642-72-da-parte-di-soggetti-esteri>.

In merito all'utilizzo del Common European Submission Portal (CESP) e alle disposizioni vigenti per le submission delle varie tipologie di istanze che vengono presentate agli Uffici Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Procedure Post Autorizzative si rappresenta che, pur essendo obbligatorio dal 01/07/2019 per tutte le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, AIFA richiede, sia per le procedure nazionali sia per quelle di mutuo riconoscimento e decentrate, che le domande di rinnovo e successive integrazioni siano sempre trasmesse anche tramite il Portale Rinnovi.

Per quanto riguarda i rinnovi di medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento e decentrate sia con Italia RMS che CMS, la comunicazione di fine procedura (con o senza modifica stampati) dovrà essere inviata rispettivamente agli indirizzi rinnovi.mr.rms@aifa.gov.it e rinnovi.mr.cms@aifa.gov.it richiedendo nella stessa e-mail la riapertura della relativa pratica sul Portale Rinnovi per permettere il caricamento di tale documentazione.

66. Quale data si deve inserire nell'RCP di procedure MR/DC come "Data del rinnovo più recente"? Come ci si deve comportare in caso *common renewal date* futura?

Per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento o con procedura decentrata, al termine della procedura di rilascio della prima AIC, è fissata una *Common Renewal Date* valida in tutti gli Stati Membri coinvolti. L'autorizzazione del prodotto si intende rinnovata a partire da tale data in tutti i Paesi, una volta conclusa favorevolmente la procedura di rinnovo (EoP inviato dal RMS). Pertanto, anche se la fase nazionale si conclude successivamente rispetto a tale data, è corretto indicare al paragrafo 9 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto la *Common Renewal Date*, cioè la data a partire dalla quale il prodotto è rinnovato.

67. Quale data va inserita nel paragrafo 9 dell’RCP nel caso in cui il rinnovo si concluda senza la modifica degli stampati?

A seguito della conclusione del rinnovo con o senza modifica stampati, l’RCP del medicinale andrà modificato al paragrafo 9 per inserire la data di rinnovo che nella procedura MR/DC coincide con la *Common Renewal Date*, riportata nella comunicazione di fine procedura (*End of Procedure letter*) inviato dal RMS e nell'e-mail di chiusura della fase nazionale, in caso di rinnovo senza modifica stampati, o nel provvedimento autorizzativo, in caso di modifica stampati.

68. Quale data si deve inserire nell’RCP di procedure nazionali come “Data di Revisione del testo” se il rinnovo si è chiuso senza modifica stampati?

In linea con quanto riportato nel documento *Guideline on summary of product characteristics – SmPC* (https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf) al paragrafo 10 “Data di revisione del testo”, ove viene precisato che deve essere inserita la data relativa all’ultima modifica approvata che ha richiesto una revisione dell’RCP, qualora nella procedura di rinnovo non vi sia stata alcuna modifica significativa dei testi, tale data non deve essere aggiornata.

69. Come deve essere comunicata ad AIFA la rinuncia alla presentazione del rinnovo dell’AIC per medicinali autorizzati con procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata?

Qualora il Titolare dell’AIC non abbia intenzione di rinnovare l’autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale, deve presentare all’AIFA (Ufficio Procedure Post Autorizzative) una comunicazione ufficiale, entro 9 mesi dalla data di scadenza di validità dell’AIC o della *Common Renewal Date* (CRD) definita dal RMS, (ovvero entro lo stesso termine previsto per il deposito della richiesta di rinnovo dell’AIC), specificandone i motivi, in particolare indicando se tale decisione si fonda su uno dei motivi di cui all’articolo 141 del D.Lgs. 219/2006 e s.m.i.

Si fa riferimento al comunicato “Notifica di rinuncia alla presentazione del rinnovo dell’AIC per medicinali autorizzati con procedura nazionale o mutuo riconoscimento-decentrata” pubblicato sul sito dell’AIFA e reperibile al seguente link <https://www.aifa.gov.it/-/notifica-di-rinuncia-alla-presentazione-del-rinnovo-dell-aic-per-medicinali-autorizzati-con-procedura-nazionale-o-mutuo-riconoscimento-decentrata>.

E) Riassunto delle caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed etichettatura

70. La terminologia MedDRA si applica agli eventi avversi riportati al solo paragrafo 4.8 (e non agli altri paragrafi)? L'uso del termine PT è sempre corretto nella descrizione della ADR o ci sono casi in cui sia possibile optare per l'uso del LLT?

Il Dizionario MedDRA (*Medical dictionary for regulatory activities*) si applica ai fini di una corretta codifica delle reazioni avverse da riportare al paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), tuttavia l’ambito di applicazione di tale terminologia è più vasto, come anche specificato nella Guida Introduttiva di MedDRA rilasciata con ogni nuova versione. Ad esempio la terminologia si applica anche a indicazioni terapeutiche – inclusi segni, sintomi, malattie, diagnosi, diagnosi o profilassi della malattia e modifica della funzione fisiologica. Anche la linea guida sull’SmPC reperibile al link https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf sottolinea che la terminologia MedDRA è applicabile ad altri

paragrafi del RCP. Il *Lowest Level Term* può essere accettabile preferibilmente per il Foglio Illustrativo.

71. Qual è l'iter corretto da seguire nel caso ci fosse la necessità di allestire delle etichette contenenti informazioni anche in lingue diverse dall'italiano?

Il titolare dell'AIC che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo. Non è previsto alcun riscontro da parte di AIFA in conformità all'art. 80 comma 3.

72. In relazione all'applicazione della linea guida sugli eccipienti è accettabile non riportare l'eccipiente ad effetto noto "sodio" al paragrafo 2 dell' RCP e nelle etichette nel caso in cui la quantità di questo eccipiente sia al di sotto di 1 mml e permetta quindi di definire il medicinale "senza sodio"?

Si conferma che nel caso di medicinali *senza-sodio*, poiché il livello di sodio è inferiore al limite di 1 mmol per dose, non è necessario aggiungere il sodio tra gli eccipienti elencati nel paragrafo 2 del RCP o in etichetta ma è sufficiente includere nel paragrafo 4.4. e nella corrispondente sezione del FI l'avvertenza prevista dal documento "*Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668) Excipients and information for the package leaflet*". Per ulteriori dettagli si fa riferimento al documento sul QRD: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-quality-review-documents-decisions-stylistic-matters-product-information_en.pdf.

73. Per i medicinali indicati solo per l'uso negli adulti, è necessario inserire un'avvertenza sugli eccipienti specifica per la popolazione pediatrica?

Se il medicinale è indicato per l'uso solo negli adulti non è necessario inserire l'avvertenza sugli eccipienti relativa all'uso nella popolazione pediatrica, perchè confondente.

F) CEP/ASMF

74. Per i CEP di produttori extra EEA, è sufficiente la firma in originale della *Declaration of Access*?

Al fine di autorizzare il titolare di un medicinale a utilizzare un CEP a supporto della domanda di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, il titolare del CEP deve compilare l'apposita sezione riservata alla *Declaration of Access* inserendo il nome del medicinale e dell'Azienda e apponendo la firma in originale. La firma in originale da apporre sul CEP è quella del titolare che può risiedere in un territorio dell'EEA o extra EEA.

75. Un ASMF relativo ad un API ottenuto da un intermedio, a sua volta descritto in un ASMF, può rimandare integralmente alla parte ristretta dell'ASMF dell'intermedio?

No: l'ASMF può essere presentato solo per una sostanza attiva e non per un intermedio. Tutte le informazioni relative all'intermedio dovranno essere presenti nell'ASMF presentato per la sostanza attiva. Si fa riferimento al quesito n. 24 del Documento *Q&A on Active Substance master file (ASMF) CMDh/CMDv/280/2012, Rev.10 February 2019* disponibile al seguente link https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMD_h_CMDv_280_2012_Rev.10_02_2019_Clean_-_Q_A_o_ASMF.pdf

76. La procedura dell'ASMF (Active Substance Master File) si applica ai medicinali biologici?

Come indicato nella *Guideline on Active Substance Master File Procedure CHMP/QWP/227/02 Rev. 4*, l'ASMF non è applicabile ai principi attivi biologici (quali emoderivati, eparine, et al.). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve avere pieno accesso a tutti i dati relativi alla sostanza attiva al fine di poter assumere la piena responsabilità non solo per il prodotto finito ma anche per tutti gli intermedi e gli starting material da cui esso deriva. Pertanto, tutti i dati relativi alla sostanza attiva devono essere parte del dossier di AIC, riportati nel formato di eCTD secondo il Notice to Applicants.

G) –Tariffe/POL

77. Quali tariffe sono dovute per la presentazione di una domanda di nuova AIC o estensione di linea (Line Extension) per un medicinale presentato in accordo agli artt. 8(3), 10(a), 10(b) e 10(c) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche? E nel caso di domande presentate ai sensi degli artt. 10(1) e 10(3), generic e hybrid application?

Le tariffe dovute per una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale dipendono dalla base legale della domanda, dal numero di dosaggi/forme farmaceutiche e dal numero di confezioni richieste. L'importo totale deve essere calcolato come segue:

- 1) tariffa di presentazione che dipende dalla base legale e comprende un dosaggio/forma farmaceutica e una confezione;
- 2) tariffa per dosaggio aggiuntivo che è la tariffa dovuta per ogni dosaggio o forma farmaceutica richiesta in aggiunta alla prima e che include una confezione per ogni dosaggio/forma farmaceutica;
- 3) tariffa per confezioni aggiuntive che è la tariffa dovuta per ogni ulteriore confezione richiesta non inclusa nei punti 1 e 2.

Il pagamento deve essere effettuato prima della presentazione della domanda e deve essere validato nel sistema di pagamenti *on-line* di AIFA (*POL system*). Il report che il sistema fornisce una volta che l'operazione è conclusa (certificato POL) deve essere allegato alla domanda all'annex 5.1 del Modulo 1.2 in quanto rappresenta l'unica attestazione valida di pagamento.

In caso di estensioni di linea la tariffa dovuta non dipende dalla base legale. La tariffa copre un solo dosaggio associato ad una forma farmaceutica e ad una presentazione. E' prevista una tariffa ridotta nel caso in cui la documentazione include solo dati di qualità (i dati di bioequivalenza sono da considerarsi dati clinici). Per ulteriori dettagli si fa riferimento alla tabella disponibile sul sito dell'Agenzia al link: <https://www.aifa.gov.it/en/tariffe>.

78. Come può essere assolta l'imposta di bollo per le istanze presentate all'AAM e per i relativi atti autorizzativi?

Per le istanze che prevedono l'emanazione di un provvedimento amministrativo, come previsto dal D.P.R. 26 ottobre 1972 n. 642, è previsto l'assolvimento dell'imposta di bollo nella misura vigente.

Le Aziende farmaceutiche che, in ottemperanza a quanto previsto dal D.P.R. sopra citato, devono assolvere l'imposta di bollo sulle istanze trasmesse in via telematica alla Pubblica Amministrazione e sui relativi atti, possono utilizzare una delle modalità dettagliatamente indicate sul portale istituzionale ai seguenti link

[-https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo](https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo)

[-https://www.aifa.gov.it/-/notifica-telematica-degli-atti-autorizzativi-emessi-dall-area-autorizzazioni-medicinali-e-dal-settore-hta-ed-economia-del-farmaco.](https://www.aifa.gov.it/-/notifica-telematica-degli-atti-autorizzativi-emessi-dall-area-autorizzazioni-medicinali-e-dal-settore-hta-ed-economia-del-farmaco)

Si rimanda ai link indicati per le istruzioni in dettaglio e la modulistica.

Nel caso di assolvimento dell'imposta tramite acquisto della marca da bollo cartacea, nel ricordare che all'istanza dovrà essere allegata l'autocertificazione secondo il modello pubblicato (disponibile dal box "Link correlati"), si precisa che l'autocertificazione scansionata dovrà essere compilata correttamente in ogni sua parte e riportare la marca da bollo apposta a margine e annullata mediante apposizione della sottoscrizione o della data ovvero mediante apposizione di un timbro (in tutti i casi indicati, parte su ciascuna marca e parte sul foglio), che permetta comunque la lettura dei dati rilevanti del contrassegno.

L'autocertificazione potrà essere o firmata digitalmente ovvero con firma autografa e, in tal caso, corredata da copia del documento d'identità del firmatario.

Si rappresenta che, ai sensi del D.P.R. 26 ottobre 1972 n. 642 come modificato dalla Legge n. 147 del 27/12/2013, per le istanze trasmesse per via telematica così come per gli atti e provvedimenti rilasciati telematicamente, l'imposta di bollo è dovuta in misura forfettaria di euro 16,00 a prescindere dalla dimensione del documento.

Resta ferma la possibilità di apporre la marca da bollo direttamente sulla domanda in caso di presentazione della stessa in formato cartaceo. Nel qual caso, ai sensi della normativa vigente e sopra richiamata, l'imposta di bollo è dovuta in misura di euro 16,00 per foglio, laddove il foglio si intende composto da quattro facciate/pagine.

Si ricorda che, indipendentemente dalla modalità di assolvimento utilizzata, la documentazione originale comprovante l'assolvimento dell'imposta di bollo deve essere conservata agli atti dell'Azienda Richiedente o Titolare AIC per eventuali controlli da parte dell'Amministrazione.

In ultimo, in casi eccezionali ed in via straordinaria, è riservata alle sole Aziende estere sprovviste di Rappresentante locale o procuratore accreditato presso l'Agenzia la possibilità di assolvere l'imposta di bollo tramite la modalità indicata sul portale istituzionale al seguente link <https://www.aifa.gov.it/-/modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo-di-cui-al-d-p-r-n-642-72-da-parte-di-soggetti-esteri>.

79. Quali sono le tariffe applicabili per le variazioni di modifica degli stampati per i quali non sono presentati nuovi dati?

Sulla base del decreto tariffe Decreto Tariffe (6 dicembre 2016) è prevista una tariffa ridotta per le seguenti variazioni di tipo II ai sensi del Regolamento (CE) 1234/2008:

-le variazioni relative alla qualità (ad es. le modifiche alla documentazione chimica, farmaceutica e biologica) per le quali non vengono presentati nuovi dati clinici (es. dati di bioequivalenza, i dati bibliografici, preclinici e quelli di Farmacovigilanza). Se presenti tali dati clinici a supporto della modifica va applicata la Tariffa piena.

-le variazioni relative al Modulo 1 qualora non comportino la presentazione di ulteriori aggiornamenti degli altri moduli (es. aggiornamento modulo 1 per inizio procedura MRP; introduzione ERA; introduzione RMP);

-le variazioni relative all'RCP, etichettatura e/o foglio illustrativo per le quali non vengono presentati nuovi dati clinici (i dati di bioequivalenza, i dati bibliografici, preclinici e quelli di Farmacovigilanza);

-C.I.2.b (tipo II): - solo nei casi in cui si tratta di adeguamento ad un originator non armonizzato a livello europeo (Tariffa ridotta) – riferimento Q&A 3.23;

-C.I.4 (tipo II): - solo nei casi in cui si tratti di adeguamento ad un altro prodotto che non è l'originator (Tariffa Ridotta) – riferimento Q&A 3.11)

-C.I.z (Tipo II) solo nel caso si tratta di inserire informazioni derivanti da richieste emesse nel corso di una RUP dai nuovi CMS (riferimento Q&A 3.9)

H) Autorizzazione alla Distribuzione parallela

80. Qual'è l'Autorità competente per l'Autorizzazione alla Distribuzione parallela?

Per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata, la valutazione della domanda di distribuzione parallela in Italia e delle successive modifiche, è condotta dall'EMA. In caso di esito positivo l'EMA rilascia all'importatore un *Notice for Parallel Distribution* che riporta le informazioni relative alla specifica confezione del medicinale, come il codice di procedura europea, il/i paese/i di origine e il paese di destinazione, le officine autorizzate al riconfezionamento. Le informazioni relative alla procedura di distribuzione parallela, ed in particolare alle modalità di presentazione della domanda all'Agenzia Europea e alle tariffe, sono disponibili sul sito dell'Agenzia Europea.

81. Come devono essere presentate le Domande per l'attribuzione dei dati identificativi nazionali?

Successivamente all'acquisizione del *Notice for Parallel Distribution*, l'importatore può presentare all'AIFA la richiesta dei dati identificativi nazionali relativi alla specifica confezione del medicinale (descrizione del medicinale da importare, numero di AIC, classificazione ai fini della rimborsabilità e della fornitura). La richiesta dei dati identificativi nazionali deve essere trasmessa per via telematica all'Ufficio Certificazioni e Importazioni parallele con domanda su carta intestata, con firma digitale del legale rappresentante della società richiedente o di procuratore speciale della stessa, e deve riportare almeno le seguenti informazioni:

a) Codice SIS del richiedente

b) Medicinale da distribuire parallelamente:	c) Medicinale di riferimento in Italia:
b.1) Denominazione	c.1) Denominazione
b.2) EU number	c.2) Codice AIC
b.3) Titolare AIC	c.3) Dosaggio
b.4) Dosaggio	c.4) Forma farmaceutica
b.5) Forma farmaceutica	c.5) Numero unità posologiche
b.6) Numero unità posologiche	c.6) Regime di fornitura
	c.7) Classe di rimborsabilità

d) Riferimenti al *Notice for parallel Distribution* EMA (che deve essere allegato alla domanda)

e) Recapiti della persona di riferimento per la domanda (nome, cognome, e-mail, telefono e fax)

f) Data e firma

Per la parte generale relativa alle modalità di invio della richiesta di distribuzione parallela si rimanda alle informazioni al comunicato pubblicate sul sito dell'Agenzia al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1075095/presentazione telematica domande autorizzazione variazione rinnovo AIP.pdf>

Per la procedura nazionale non è previsto il versamento di una tariffa. L'iter procedurale prevede il passaggio della domanda presso il Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Autorizzazioni medicinali e la trasmissione alla CTS il mese successivo, prima del rilascio dell'atto autorizzativo.

I – Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU)

82. Per una procedura nazionale, si devono pubblicare in GU le modifiche secondo Art.78 comma 1?

Le modifiche notificate ai sensi dell'art.78 comma 1 si intendono approvate dopo 90 giorni dalla presentazione se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario. Non è prevista la pubblicazione in GU.

83. Se in una procedura MRP/DCP il RMS approva una modifica secondo l'art.78 comma 1 prima dei 90 giorni, quando va implementata la modifica? Si può implementare subito o comunque aspettare 90 giorni dalla *submission*?

La procedura art. 78 comma 1 per le procedure di Mutuo Riconoscimento/Decentrate viene approvata solitamente al giorno 20 della procedura, ma in caso di commenti da parte del RMS o dei CMS può essere prolungata fino a un massimo di 90 giorni. Una volta approvata dal RMS la modifica può essere attuata.