



COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni, l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e la documentazione da presentare conformemente a tali procedure

(C/2025/5045)

INDICE

1.	INTRODUZIONE	2
2.	ORIENTAMENTI PROCEDURALI SULLA GESTIONE DELLE VARIAZIONI	3
	Presentazione di una domanda di variazione	4
2.1.	Variazioni minori di tipo IA	5
2.2.	Variazioni minori di tipo IB	7
2.3.	Variazioni maggiori di tipo II	9
2.4.	Estensioni	12
2.5.	Aggiornamento annuale concernente i vaccini antinfluenzali per uso umano e contro il coronavirus per uso umano	13
2.6.	Vaccini per uso umano per affrontare un'emergenza di sanità pubblica potenziale o riconosciuta nell'Unione	14
2.7.	Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza	15
2.8.	Dichiarazione di conformità ai sensi del regolamento pediatrico	16
3.	ORIENTAMENTI PROCEDURALI SULLA CONDIVISIONE DEL LAVORO	16
3.1.	Presentazione di una domanda di variazione nell'ambito della condivisione del lavoro	17
3.2.	Valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali diversi da quelli autorizzati mediante procedura centralizzata	17
3.3.	Risultati della valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali diversi da quelli autorizzati mediante procedura centralizzata	17
3.4.	Valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata	18
3.5.	Risultati della valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata	18
4.	ALLEGATO	19
	ALLEGATO	22

1. INTRODUZIONE

Il regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano, come modificato ⁽¹⁾ («regolamento variazioni»), disciplina la procedura per le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Ai sensi dell'articolo 4 del regolamento variazioni la Commissione è tenuta a elaborare orientamenti: (i) sui particolari relativi alle diverse categorie di variazioni; (ii) sull'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento variazioni; nonché (iii) sulla documentazione da presentare conformemente a tali procedure.

Il presente documento di orientamento si applica alle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾ e della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾. Questi orientamenti sono intesi ad agevolare l'interpretazione e l'applicazione del regolamento variazioni. Essi forniscono particolari sull'applicazione delle procedure pertinenti, comprese le fasi da completare, dalla presentazione di una notifica o di una domanda di variazione sino all'esito finale della procedura.

L'allegato del presente documento di orientamento fornisce i particolari della classificazione delle variazioni nelle categorie definite all'articolo 2 del regolamento variazioni: variazioni minori di tipo IA, variazioni minori di tipo IB e variazioni maggiori di tipo II. Fornisce inoltre ulteriori dettagli, se del caso, sui dati scientifici da presentare per variazioni specifiche e sul modo in cui tali dati dovrebbero essere documentati.

Il regolamento variazioni è stato modificato nel 2021 mediante il regolamento delegato (UE) 2021/756 della Commissione ⁽⁴⁾ e nel 2024 mediante il regolamento delegato (UE) 2024/1701 della Commissione ⁽⁵⁾, al fine di conseguire incrementi di efficienza, ridurre l'onere amministrativo per l'industria farmaceutica e utilizzare meglio le risorse delle autorità competenti attraverso procedure semplificate e razionalizzate, garantendo gli stessi standard di qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali.

I presenti orientamenti sostituiscono quelli del 2013 riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni, l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari, nonché la documentazione da presentare conformemente a tali procedure ⁽⁶⁾ («orientamenti del 2013»).

I presenti orientamenti rispecchiano la modifica del 2024 del regolamento variazioni e si applicheranno a decorrere dal 15 gennaio 2026. Le domande presentate prima di tale data dovrebbero rispettare gli orientamenti del 2013.

I presenti orientamenti saranno aggiornati conformemente all'articolo 4 del regolamento variazioni, tenendo conto delle raccomandazioni dell'Agenzia sulle variazioni non previste di cui all'articolo 5 che comportano una nuova classificazione delle variazioni.

⁽¹⁾ Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

⁽²⁾ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>).

⁽³⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

⁽⁴⁾ Regolamento delegato (UE) 2021/756 della Commissione, del 24 marzo 2021, che modifica il regolamento (CE) n. 1234/2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 162 del 10.5.2021, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/756/oj).

⁽⁵⁾ Regolamento delegato (UE) 2024/1701 della Commissione, dell'11 marzo 2024, che modifica il regolamento (CE) n. 1234/2008 per quanto riguarda l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano ((GU L, 2024/1701, 17.6.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj)).

⁽⁶⁾ GU C 223 del 2.8.2013, pag. 1.

La versione elettronica del presente documento di orientamento, che può includere nuove classificazioni delle variazioni e gli aggiornamenti degli orientamenti, sarà pubblicata dalla Commissione sul suo sito web.

Le definizioni dei termini utilizzati nel presente documento di orientamento sono contenute nella direttiva 2001/83/CE, nel regolamento (CE) n. 726/2004 e nel regolamento variazioni.

Ai fini del presente documento di orientamento si applicano le definizioni seguenti:

«procedura centralizzata»: la procedura per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al regolamento (CE) n. 726/2004;

«procedura di mutuo riconoscimento» e «procedura decentrata»: la procedura per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al capo 4 della direttiva 2001/83/CE;

«procedura meramente nazionale»: la procedura per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio da parte di uno Stato membro conformemente alla direttiva 2001/83/CE ma non secondo la procedura di mutuo riconoscimento o decentrata.

«medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata»: tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate secondo la procedura centralizzata sopra descritta;

«medicinali autorizzati a livello nazionale»: tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate conformemente alle procedure di mutuo riconoscimento, decentrate e meramente nazionali sopra descritte;

«variazioni nella procedura di mutuo riconoscimento»: le procedure di variazione condotte per le domande relative ad autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del capo 4 della direttiva 2001/83/CE, come descritto sopra (sia tramite la «procedura di mutuo riconoscimento» sia tramite la «procedura decentrata»);

«Stato membro interessato»: conformemente all'articolo 2, punto 6), del regolamento variazioni, uno Stato membro la cui autorità competente ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio relativamente al medicinale in questione;

«Stati membri interessati»: tutti gli Stati membri interessati eccettuato lo Stato membro di riferimento;

«autorità nazionale competente»: l'autorità competente dello Stato membro che, a norma dell'articolo 2, punto 9), del regolamento variazioni, ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di una procedura meramente nazionale;

«Agenzia»: l'Agenzia europea per i medicinali;

«autorità pertinente»: l'autorità competente di ciascuno Stato membro interessato, o l'Agenzia, nel caso di medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata; e

«autorità di riferimento»: nel contesto della procedura di superraggruppamento e di condivisione del lavoro, l'Agenzia, qualora almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, o l'autorità competente dello Stato membro scelta dal titolare e accettata da tale autorità competente, o scelta dal gruppo di coordinamento se nessuna delle autorità competenti degli Stati membri accetta di agire in qualità di autorità di riferimento, negli altri casi.

2. ORIENTAMENTI PROCEDURALI SULLA GESTIONE DELLE VARIAZIONI

Un'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce le condizioni alle quali è autorizzata nell'UE la commercializzazione di un medicinale. Essa comprende:

- una decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto) emessa dall'autorità pertinente; e

- un fascicolo tecnico contenente i dati presentati dal titolare conformemente agli articoli da 8, paragrafo 3, a 11 della direttiva 2001/83/CE e al suo allegato I, all'articolo 6 del regolamento (CE) n. 726/2004 e all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽⁷⁾.

Il regolamento variazioni disciplina le procedure volte a modificare la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il fascicolo tecnico.

Tuttavia le modifiche relative all'etichettatura o al foglietto illustrativo che non sono collegate al riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono disciplinate dalle procedure del regolamento variazioni, nel qual caso è opportuno seguire piuttosto la procedura di cui all'articolo 61, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

Il presente documento di orientamento si applica alle seguenti categorie di variazioni, definite all'articolo 2 del regolamento variazioni:

- variazioni minori di tipo IA;
- variazioni minori di tipo IB;
- variazioni maggiori di tipo II;
- estensioni;
- provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza.

Presentazione di una domanda di variazione

La domanda di variazione va presentata per via elettronica in formato eCTD ⁽⁸⁾, conformemente alle istruzioni stabilite dall'autorità pertinente, e deve contenere gli elementi che figurano nell'allegato IV del regolamento variazioni, presentati come segue, conformemente alle rubriche e alla numerazione appropriate di cui alla «Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 2B, formato «avviso ai richiedenti» («UE-DTC») ⁽⁹⁾, come segue:

- una lettera d'accompagnamento;
- il modulo elettronico di domanda di variazioni UE compilato (disponibile all'indirizzo <https://esubmission.ema.europa.eu>), comprendente: (i) i dettagli delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione; (ii) una descrizione di tutte le singole variazioni presentate; (iii) il codice di variazione di cui all'allegato del presente documento di orientamento, la sua versione elettronica o una raccomandazione formulata a norma dell'articolo 5 del regolamento variazioni; e (iv), se del caso, la conferma del soddisfacimento di tutti i requisiti in materia di documentazione;
- una tabella dettagliata presente/proposta va altresì fornita per tutte le modifiche incluse nella presentazione. Nel caso in cui una variazione sia conseguenza di un'altra variazione o sia ad essa correlata, deve essere fornita una descrizione del rapporto tra tali variazioni nella relativa sezione del modulo di domanda elettronico. Se una variazione è considerata non classificata, deve essere inclusa una giustificazione dettagliata della sua presentazione come variazione minore di tipo IB (o variazione maggiore di tipo II su richiesta del titolare al momento della presentazione della variazione). Se viene presentata una variazione minore di tipo IA, occorre indicare la data di attuazione e confermare che tutte le condizioni sono state soddisfatte;

⁽⁷⁾ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁽⁸⁾ <https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>.

⁽⁹⁾ EudraLex - volume 2 - Legislazione farmaceutica sull'avviso ai richiedenti e orientamenti normativi per i medicinali per uso umano (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en?prefLang=it).

- la documentazione pertinente o i dati pertinenti a sostegno della variazione proposta, compresa, se del caso, qualsiasi documentazione specificata nell'allegato del presente documento di orientamento. Se la variazione riguarda il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo o gli obblighi e le condizioni di un medicinale autorizzato mediante procedura centralizzata, è opportuno aggiungere il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo («informazioni sul prodotto») riveduti, presentati nel formato appropriato. Per le variazioni minori di tipo IA o di tipo IB, al momento della presentazione devono essere fornite anche le traduzioni delle informazioni sul prodotto. In tutti gli altri casi tali traduzioni vanno fornite immediatamente dopo un parere favorevole sulla procedura per i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata o entro sette (7) giorni dalla fine della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata. Qualora la variazione riguardi la configurazione generale e la leggibilità del confezionamento esterno, del confezionamento primario o del foglietto illustrativo, le autorità pertinenti devono disporre di facsimili o campioni;
- nel caso di (super)raggruppamento di variazioni riguardanti più autorizzazioni all'immissione in commercio o di procedure di condivisione del lavoro, è necessario presentare una lettera d'accompagnamento e un modulo elettronico di domanda comuni unitamente ai documenti giustificativi per ciascuna variazione oggetto della domanda e, se del caso, alla revisione delle informazioni sul prodotto per ciascun medicinale interessato. Ciò consentirà alle autorità pertinenti di aggiornare il fascicolo di ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio compresa nella procedura di (super)raggruppamento o di condivisione del lavoro con le relative informazioni nuove o aggiornate;
- in caso di variazioni richieste dall'autorità competente successivamente alla presentazione di nuovi dati, ad esempio conformemente a condizioni post-autorizzazione o obblighi di farmacovigilanza, una copia della richiesta deve essere allegata alla lettera d'accompagnamento;
- in caso di variazione maggiore di tipo II o di estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, devono essere forniti, se del caso, un'aggiunta ai riassunti complessivi della qualità o un aggiornamento degli stessi e, se del caso, rassegne non cliniche e cliniche. Nel caso in cui siano presentate relazioni su studi non clinici o clinici, anche qualora vi sia un solo studio, un riassunto deve essere inserito nel modulo 2;
- in caso di estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è necessario fornire i dati di supporto relativi all'estensione proposta. Orientamenti sugli studi aggiuntivi pertinenti richiesti per tali estensioni sono riportati nell'allegato II del capitolo 1 del volume 2 A dell'«avviso ai richiedenti»⁽¹⁰⁾. Inoltre deve essere fornito un modulo 1 completo, includendo le giustificazioni dell'assenza di dati o documenti nella sezione pertinente del modulo 1.

Ulteriori dettagli sui requisiti tecnici relativi alla presentazione delle domande di variazione sono forniti sul sito web dell'Agenzia e su quello del gruppo di coordinamento (CMDh)⁽¹¹⁾.

Tutte le informazioni relative all'attuazione di una determinata variazione devono essere fornite immediatamente dal titolare su richiesta dell'autorità pertinente.

Se un gruppo di variazioni consiste in vari tipi di variazioni, il gruppo deve essere presentato e gestito conformemente al tipo di variazioni «più elevato» compreso nel gruppo.

Ove giustificato, l'Agenzia e il CMDh, a seconda dei casi, possono pubblicare taluni casi in cui le modifiche sarebbero accettabili nell'ambito di un'unica domanda di variazione senza raggruppamento.

2.1. **Variazioni minori di tipo IA**

Nella presente sezione sono forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 7 bis, 8, 11, 13 bis, 13 quinquies, 13 sexies, 14, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni minori di tipo IA.

Il regolamento variazioni e l'allegato del presente documento di orientamento stabiliscono un elenco di modifiche che devono essere considerate variazioni minori di tipo IA.

⁽¹⁰⁾ https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf.

⁽¹¹⁾ Il gruppo di coordinamento di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE è denominato anche gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh).

L'allegato del presente documento di orientamento chiarisce le condizioni che devono essere soddisfatte affinché una modifica segua la procedura di notifica di tipo IA e specifica quali variazioni minori di tipo IA devono essere notificate immediatamente dopo l'attuazione.

2.1.1. **Presentazione di variazioni minori di tipo IA**

Le variazioni minori di tipo IA non richiedono alcun esame preliminare da parte delle autorità competenti per poter essere attuate dal titolare. Tuttavia una notifica di una variazione minore di tipo IA deve essere presentata simultaneamente a tutte le autorità pertinenti entro 12 mesi dall'attuazione.

Contrariamente a quanto sopra, le variazioni minori di tipo IA che richiedono una notifica immediata conformemente all'allegato del presente documento di orientamento devono essere presentate immediatamente dopo l'attuazione al fine di garantire un controllo continuo del medicinale.

2.1.1.1. *Raggruppamento*

A norma dell'articolo 7, paragrafo 2, e dell'articolo 13 quinquies, paragrafo 2, del regolamento variazioni («raggruppamento»), il titolare può presentare diverse variazioni minori di tipo IA per la medesima autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di un'unica notifica. Per le procedure meramente nazionali, tale notifica può riguardare anche una o più variazioni minori di tipo IA identiche per diverse autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate nello stesso Stato membro.

Senza l'accettazione da parte delle autorità pertinenti, un raggruppamento di variazioni minori di tipo IA che non richiedono una notifica immediata (per una sola autorizzazione all'immissione in commercio), indipendentemente dall'iter della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, può essere utilizzato soltanto nel contesto di un aggiornamento annuale, come descritto di seguito (cfr. sezione 2.1.1.3).

2.1.1.2. *Superraggruppamento*

Oltre a quanto precede, a norma dell'articolo 7 bis del regolamento variazioni, un gruppo di variazioni minori di tipo IA può essere presentato nell'ambito di un'unica notifica per più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, a condizione che le variazioni notificate siano identiche per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate («superraggruppamento»). I superraggruppamenti sono possibili nei casi seguenti:

- una o più variazioni minori di tipo IA che figurano nei capitoli E e Q dell'allegato del presente documento di orientamento sono notificate contemporaneamente per diverse autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate secondo la procedura di mutuo riconoscimento, decentrata o meramente nazionale in più Stati membri;
- una o più variazioni minori di tipo IA sono notificate contemporaneamente per diverse autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate secondo la procedura di mutuo riconoscimento o decentrata e lo Stato membro di riferimento per tali procedure è lo stesso;
- una o più variazioni minori di tipo IA sono notificate contemporaneamente per diverse autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate secondo la procedura centralizzata;
- una o più variazioni di tipo IA sono notificate contemporaneamente per più autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate secondo la procedura di mutuo riconoscimento, decentrata o meramente nazionale in più Stati membri, a condizione che l'autorità di riferimento, in consultazione con le autorità interessate, accetti il superraggruppamento proposto.

Con l'acquisizione di esperienza nel corso del tempo, in futuro potranno essere individuate altre circostanze, nel qual caso saranno forniti opportuni orientamenti operativi sui siti web dell'Agenzia e del CMDh.

2.1.1.3. *Aggiornamento annuale di variazioni minori di tipo IA che non richiedono una notifica immediata*

Le variazioni minori di tipo IA che non richiedono una notifica immediata devono essere raccolte e presentate come: (i) un aggiornamento annuale; (ii) parte di un raggruppamento, unitamente alle variazioni di altri tipi (come descritto nelle sezioni 2.2.1 e 2.3.1 del presente documento di orientamento); o (iii) parte di un superraggruppamento (come descritto nella sezione 2.1.1.2). Nel caso di più variazioni minori di tipo IA, l'aggiornamento annuale deve soddisfare le condizioni per il raggruppamento o il superraggruppamento, di cui sopra.

In via eccezionale, le singole presentazioni di una o più variazioni minori di tipo IA possono essere accettate dall'autorità pertinente, tenendo conto dei casi elencati sul sito web dell'Agenzia e su quello del CMDh.

2.1.2. **Riesame di variazioni minori di tipo IA nel contesto delle procedure di mutuo riconoscimento e meramente nazionali**

Lo Stato membro di riferimento o l'autorità competente di uno Stato membro riesamina la variazione minore di tipo IA entro 30 giorni dal ricevimento.

Entro il trentesimo giorno, lo Stato membro di riferimento o l'autorità competente di uno Stato membro informa il titolare e, se del caso, gli Stati membri interessati in merito ai risultati di tale riesame. Nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio richieda modifiche della decisione che stabilisce il rilascio dell'autorizzazione in questione, tutti gli Stati membri interessati devono modificare la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione accettata entro sei (6) mesi a decorrere dal ricevimento dei risultati del riesame, purché siano stati presentati agli Stati membri interessati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Qualora una o più variazioni minori di tipo IA siano presentate come parte di un'unica notifica, al titolare vengono comunicate le variazioni che sono state accettate o respinte in conseguenza del riesame. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve cessare di attuare un'eventuale variazione respinta.

2.1.3. **Riesame di variazioni minori di tipo IA nel contesto della procedura centralizzata**

L'Agenzia riesamina la variazione minore di tipo IA entro 30 giorni dal ricevimento e fornisce al relatore una copia della variazione minore di tipo IA esclusivamente a titolo informativo.

Entro il trentesimo giorno l'Agenzia informa il titolare in merito al risultato del riesame. Se l'esito della valutazione è favorevole e la decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio necessita di una modifica, l'Agenzia informa la Commissione e invia la documentazione modificata. In questi casi la Commissione modifica la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 12 mesi.

Qualora una o più variazioni minori di tipo IA siano presentate come parte di un'unica notifica, l'Agenzia informa in maniera chiara il titolare in merito alle variazioni che sono state accettate o respinte in conseguenza del riesame. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve cessare di attuare un'eventuale variazione respinta.

2.2. **Variazioni minori di tipo IB**

Nella presente sezione sono forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 9, 11, 13 ter, 13 quinquies, 13 sexies, 15, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni minori di tipo IB.

Il regolamento variazioni e l'allegato del presente documento di orientamento stabiliscono un elenco di modifiche che devono essere considerate variazioni minori di tipo IB. Tali variazioni minori devono essere notificate prima dell'attuazione. Dopo la conferma di una notifica valida e la notifica dell'avvio della procedura, il titolare deve attendere 30 giorni prima di attuare la modifica per assicurarsi che la notifica sia considerata accettabile dalle autorità pertinenti.

2.2.1. **Presentazione di variazioni minori di tipo IB**

Le notifiche di variazioni minori di tipo IB devono essere presentate dal titolare contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti.

2.2.1.1. *Raggruppamento*

I titolari possono raggruppare in un'unica notifica la presentazione di più variazioni minori di tipo IB relative alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio; in alternativa, possono raggruppare la presentazione di una o più variazioni minori di tipo IB con altre variazioni minori riguardanti la stessa autorizzazione all'immissione in commercio purché ciò corrisponda a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni oppure quando ciò sia stato previamente concordato con lo Stato membro di riferimento, con l'autorità nazionale competente o con l'Agenzia, a seconda dei casi.

Nel caso dei medicinali autorizzati secondo procedure meramente nazionali, il titolare può anche raggruppare più variazioni minori di tipo IB che riguardino diverse autorizzazioni all'immissione in commercio in un unico Stato membro oppure una o più variazioni minori di tipo IB con altre variazioni minori che riguardino diverse autorizzazioni all'immissione in commercio in un unico Stato membro purché: (i) le variazioni siano le stesse per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione; (ii) le variazioni siano presentate contemporaneamente all'autorità nazionale competente; e (iii) l'autorità competente abbia previamente accettato tale raggruppamento.

2.2.1.2. *Condivisione del lavoro*

Qualora la stessa variazione minore di tipo IB o lo stesso gruppo di variazioni minori, secondo quanto sopra indicato, riguardi più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, quest'ultimo deve presentare tali variazioni come un'unica domanda di condivisione del lavoro (cfr. sezione 3 sulla condivisione del lavoro). Se una presentazione è stata effettuata in relazione a una o più variazioni ma non include tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate appartenenti allo stesso titolare in un'unica domanda come «condivisione del lavoro», il titolare deve modificare la domanda.

2.2.2. **Riesame di variazioni di tipo IB nel contesto delle procedure di mutuo riconoscimento e meramente nazionali**

Le notifiche di variazioni minori di tipo IB devono essere trattate come illustrato di seguito.

Entro sette (7) giorni lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, verifica, prima dell'avvio della procedura, se la modifica proposta può essere considerata una variazione minore di tipo IB e se la notifica è valida («convalida»).

Se la variazione proposta non è considerata o classificata come una variazione minore di tipo IB conformemente all'allegato del presente documento di orientamento (compresa qualsiasi versione elettronica aggiornata dello stesso) o in una raccomandazione a norma dell'articolo 5 del regolamento variazioni, e lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, ritiene che essa possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale, il titolare e gli Stati membri interessati, se del caso, devono essere informati immediatamente di tale circostanza. In tali casi, il titolare è invitato a modificare la domanda e a completarla conformemente ai requisiti previsti per una variazione maggiore di tipo II. Una volta ricevuta la domanda di variazione riveduta valida, viene avviata una procedura di valutazione di una variazione maggiore di tipo II (cfr. sezione 2.3.2).

Se lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, ritiene che la variazione proposta possa essere considerata una variazione minore di tipo IB, il titolare è informato dell'esito della convalida e gli viene notificato l'avvio della procedura.

Entro 30 giorni dall'avviso di ricevimento di una notifica valida e della notifica dell'avvio della procedura, l'autorità nazionale competente notifica al titolare il risultato della procedura. Se l'autorità competente non notifica al titolare l'esito della procedura entro 30 giorni dall'avvio della procedura, la notifica si considera accettata.

In caso di esito sfavorevole, il titolare può essere invitato a modificare la notifica entro 30 giorni al fine di tenere conto dei motivi di tale esito. Se il titolare non procede in tal senso, la variazione si considera respinta.

Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica modificata, lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, informa il titolare dell'accettazione o del rifiuto della variazione, indicando i motivi dell'eventuale esito sfavorevole. Se del caso, gli Stati membri interessati sono informati di tale circostanza.

Se un gruppo di variazioni minori è stato presentato come parte di un'unica notifica, lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, comunica al titolare e agli Stati membri interessati quali variazioni sono state accettate o respinte. Il titolare può ritirare singole variazioni da tale gruppo di variazioni durante la procedura prima che lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente abbia concluso il riesame.

Se necessario, le autorità pertinenti modificheranno l'autorizzazione all'immissione in commercio entro sei (6) mesi dalla chiusura della procedura. Le variazioni minori di tipo IB accettate possono tuttavia essere attuate senza che sia necessario attendere la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.2.3. **Riesame di variazioni minori di tipo IB nel contesto della procedura centralizzata**

L'Agenzia gestisce le notifiche di una variazione minore di tipo IB come illustrato di seguito.

Entro sette (7) giorni, prima dell'avvio della procedura, l'Agenzia verifica se la modifica proposta può essere considerata una variazione minore di tipo IB e se la notifica è valida («convalida»).

Se la variazione proposta non è considerata o classificata come una variazione minore di tipo IB conformemente all'allegato del presente documento di orientamento (compresa qualsiasi versione elettronica aggiornata dello stesso) o in una raccomandazione a norma dell'articolo 5 del regolamento variazioni, e l'Agenzia ritiene che essa possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale, il titolare è informato dell'esito sfavorevole. In tali casi, il titolare è invitato a modificare la domanda e a completarla conformemente ai requisiti previsti per una variazione maggiore di tipo II. Una volta ricevuta la domanda di variazione riveduta valida, viene avviata una procedura di valutazione di una variazione maggiore di tipo II (cfr. sezione 2.3.5).

Qualora l'Agenzia ritenga che la variazione proposta possa essere considerata una variazione minore di tipo IB, il titolare viene informato dell'esito della convalida e gli viene notificato l'avvio della procedura.

Il relatore viene coinvolto nella valutazione della notifica della variazione minore di tipo IB.

Entro 30 giorni dall'avviso di ricevimento di una notifica valida e della notifica dell'avvio della procedura, l'Agenzia notifica l'esito al titolare. Se l'Agenzia non notifica al titolare l'esito della procedura entro 30 giorni dall'avvio della procedura, la notifica si considera accettata.

In caso di esito sfavorevole, il titolare può essere invitato a modificare la notifica entro 30 giorni e a tenere conto dei motivi di tale esito. Se il titolare non modifica la notifica entro 30 giorni come richiesto, la notifica viene respinta.

Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica modificata, l'Agenzia informa il titolare dell'accettazione o del rifiuto della variazione, indicando i motivi di un eventuale esito sfavorevole.

Qualora un gruppo di variazioni minori venga presentato come parte di un'unica notifica, l'Agenzia informa il titolare in merito a quali variazioni sono state accettate o respinte. Il titolare può ritirare singole variazioni dal gruppo di variazioni durante la procedura prima che l'Agenzia abbia concluso la valutazione.

Se il parere dell'Agenzia è favorevole e la variazione incide sui termini della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia lo notifica alla Commissione e invia la documentazione pertinente. Ove necessario la Commissione modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio entro 12 mesi. La variazione minore di tipo IB accettata può tuttavia essere attuata senza che sia necessario attendere la modifica della decisione della Commissione che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio. Le variazioni approvate sono incluse negli allegati per qualsiasi procedura regolamentare in corso o successiva che determina la necessità di adottare una decisione della Commissione.

2.3. **Variazioni maggiori di tipo II**

Nella presente sezione sono forniti orientamenti sull'applicazione degli articoli 7, 10, 11, 13, 13 quater, 13 quinquies, 13 sexies, 16, 17, 23 e 24 del regolamento variazioni alle variazioni maggiori di tipo II.

Il regolamento variazioni e l'allegato del presente documento di orientamento stabiliscono un elenco di modifiche che devono essere considerate variazioni maggiori di tipo II. Tali variazioni maggiori richiedono l'approvazione delle autorità pertinenti prima dell'attuazione.

2.3.1. **Presentazione di variazioni maggiori di tipo II**

Le domande di variazioni maggiori di tipo II devono essere presentate dal titolare contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti.

2.3.1.1. *Raggruppamento*

I titolari possono raggruppare in un'unica domanda la presentazione di più variazioni maggiori di tipo II relative alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio; in alternativa, possono raggruppare la presentazione di una o più variazioni maggiori di tipo II con altre variazioni minori riguardanti la stessa autorizzazione all'immissione in commercio purché ciò corrisponda a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni oppure quando ciò sia stato previamente concordato con lo Stato membro di riferimento, con l'autorità nazionale competente o con l'Agenzia, a seconda dei casi.

Nel caso dei medicinali autorizzati secondo procedure meramente nazionali, il titolare può anche raggruppare più variazioni maggiori di tipo II che riguardino diverse autorizzazioni all'immissione in commercio in un unico Stato membro oppure una o più variazioni maggiori di tipo II con altre variazioni minori che riguardino diverse autorizzazioni all'immissione in commercio in un unico Stato membro purché: (i) le variazioni siano le stesse per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione; (ii) le variazioni siano presentate contemporaneamente all'autorità nazionale competente; e (iii) l'autorità competente abbia previamente accettato tale raggruppamento.

2.3.1.2. *Condivisione del lavoro*

Qualora la stessa variazione maggiore di tipo II o lo stesso gruppo di variazioni, secondo quanto sopra indicato, riguardino più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, quest'ultimo deve presentare tali variazioni come un'unica domanda di condivisione del lavoro (cfr. sezione 3 sulla condivisione del lavoro). Se una presentazione è stata effettuata in relazione a una o più variazioni ma non include tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate appartenenti allo stesso titolare in un'unica domanda come «condivisione del lavoro», il titolare deve modificare la domanda.

2.3.2. **Valutazione di variazioni maggiori di tipo II nelle procedure di mutuo riconoscimento e meramente nazionali**

Una volta ricevuta una domanda relativa a una variazione di tipo II, tale domanda è trattata come illustrato di seguito.

Prima dell'avvio della procedura, lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida di variazione maggiore di tipo II. Il titolare e gli Stati membri interessati, se del caso, sono inoltre informati del calendario delle varie fasi prima dell'avvio della procedura.

Nel caso della procedura di mutuo riconoscimento, lo Stato membro di riferimento redige un progetto di relazione di valutazione e una decisione relativa alla domanda secondo il calendario previsto. Tali documenti sono quindi trasmessi al titolare, per informazione, e agli Stati membri interessati, che inviano le loro osservazioni allo Stato membro di riferimento entro i termini stabiliti nel calendario.

Durante la procedura lo Stato membro di riferimento o l'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, può chiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento delle informazioni.

2.3.3. **Risultati della valutazione delle variazioni di tipo II nella procedura di mutuo riconoscimento**

Dopo aver ricevuto la risposta del titolare, lo Stato membro di riferimento completa il progetto di relazione di valutazione e la decisione in merito alla domanda e li invia agli Stati membri interessati per osservazioni nonché al titolare per informazione.

Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione e della decisione, gli Stati membri interessati prendono atto della decisione e ne informano lo Stato membro di riferimento, fatto salvo il caso in cui sia individuato un rischio potenziale grave per la salute pubblica che impedisca a uno Stato membro interessato di procedere in tal senso. Lo Stato membro in questione deve informare lo Stato membro di riferimento entro 30 giorni e motivare in maniera dettagliata la propria posizione.

Lo Stato membro di riferimento rinvia quindi la domanda al gruppo di coordinamento per l'applicazione dell'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE agli elementi di dissenso e ne informa il titolare e gli Stati membri interessati. Il titolare non è autorizzato ad avviare un procedimento di rinvio.

Se una domanda relativa a un raggruppamento di variazioni che comprende almeno una variazione maggiore di tipo II è rinviata al gruppo di coordinamento, la decisione sulle variazioni non soggette al rinvio è sospesa fino al completamento della procedura di rinvio. Ciò vale anche per i rinvii al comitato per i medicinali per uso umano («comitato») ai sensi degli articoli da 32 a 34 della direttiva 2001/83/CE. Tuttavia soltanto le variazioni per le quali è stato individuato un rischio potenziale grave per la salute umana (ossia non l'intero gruppo di variazioni) sono discusse dal gruppo di coordinamento e, se del caso, dal comitato.

Lo Stato membro di riferimento informa il titolare e gli Stati membri interessati in merito all'accettazione o al rifiuto della variazione, indicando i motivi di un eventuale esito sfavorevole.

Qualora, con un'unica domanda, siano state presentate diverse variazioni maggiori di tipo II o sia stato presentato un gruppo comprendente variazioni maggiori di tipo II e altre variazioni minori, lo Stato membro di riferimento comunica ai titolari e agli Stati membri interessati quali variazioni sono state accettate o respinte. Il titolare può ritirare singole variazioni dal gruppo di variazioni durante la procedura prima che lo Stato membro di riferimento abbia concluso il procedimento in questione.

La variazione maggiore di tipo II accettata può essere attuata 30 giorni dopo che il titolare è stato informato in merito all'accettazione della variazione da parte dello Stato membro di riferimento, purché siano stati presentati allo Stato membro interessato i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nei casi in cui la domanda è stata oggetto di rinvio, la variazione non deve essere attuata sino a che il procedimento di rinvio non abbia concluso che la variazione è accettata. Tuttavia le variazioni del raggruppamento che non formano oggetto del rinvio possono essere attuate, se accettate dallo Stato membro di riferimento.

Dopo l'accettazione delle variazioni, entro due mesi le autorità competenti degli Stati membri interessati modificano, ove necessario, l'autorizzazione all'immissione in commercio per tenere conto delle variazioni, purché siano stati presentati agli Stati membri interessati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le variazioni relative a questioni in materia di sicurezza devono essere attuate immediatamente.

2.3.4. Risultati della valutazione delle variazioni maggiori di tipo II nella procedura meramente nazionale

Dopo aver ricevuto la risposta del titolare, l'autorità nazionale competente finalizza la propria decisione sulla domanda e informa il titolare in merito all'accettazione o al rifiuto della variazione, indicando i motivi di un eventuale esito sfavorevole.

Qualora, con un'unica domanda, siano state presentate diverse variazioni maggiori di tipo II o sia stato presentato un gruppo comprendente variazioni maggiori di tipo II e altre variazioni minori, l'autorità nazionale competente comunica al titolare quali variazioni sono state accettate o respinte. Il titolare può ritirare singole variazioni dal gruppo di variazioni durante la procedura prima che l'autorità nazionale competente abbia concluso la valutazione.

Dopo aver accettato la variazione, entro due mesi l'autorità competente dello Stato membro, se necessario, modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio affinché rispecchi la variazione, purché abbia ricevuto i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La variazione maggiore di tipo II accettata può essere attuata dopo che il titolare è stato informato in merito all'accettazione della variazione da parte dell'autorità nazionale competente, purché siano stati presentati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le variazioni relative a questioni in materia di sicurezza devono essere attuate immediatamente.

2.3.5. **Valutazione di variazioni maggiori di tipo II nella procedura centralizzata**

Al ricevimento di una variazione di tipo II, l'Agenzia gestisce la domanda come illustrato di seguito.

Prima dell'inizio della procedura, l'Agenzia conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida di variazione maggiore di tipo II. Il titolare viene informato del calendario all'inizio della procedura.

L'Agenzia redige una relazione di valutazione e un parere sulla domanda. Durante la procedura l'Agenzia può chiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento delle informazioni.

Le tempistiche per la valutazione delle risposte da parte del comitato dipendono dalla complessità e dalla quantità dei dati da fornire al titolare. Il calendario per la valutazione è disponibile sul sito web dell'Agenzia.

Su richiesta del comitato o del titolare, se del caso, può essere fornita una spiegazione orale.

2.3.6. **Risultati della valutazione delle variazioni maggiori di tipo II nella procedura centralizzata**

Una volta adottato un parere, l'Agenzia comunica al titolare, entro 15 giorni, se il parere è favorevole o sfavorevole, indicando i motivi di un eventuale parere sfavorevole.

Qualora, con un'unica domanda, siano state presentate diverse variazioni maggiori di tipo II o sia stato presentato un gruppo comprendente variazioni maggiori di tipo II e altre variazioni minori, l'Agenzia emette un parere sul risultato della procedura. Tale parere comprende un elenco delle eventuali variazioni non ritenute accettabili. Il titolare può ritirare singole variazioni dal gruppo di variazioni durante la procedura prima che l'Agenzia abbia adottato il proprio parere.

La procedura di riesame prevista all'articolo 9, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica anche ai pareri adottati per le variazioni maggiori di tipo II.

Se il parere dell'Agenzia è favorevole e la variazione incide sui termini della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia notifica alla Commissione il proprio parere e i motivi del parere e invia i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dopo aver ricevuto il parere e le informazioni pertinenti riguardanti i casi di cui all'articolo 23, paragrafo 1 bis, del regolamento variazioni, la Commissione modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi.

Nel caso di altre variazioni la Commissione modifica la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 12 mesi.

Una variazione maggiore di tipo II accettata che richiede una modifica della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi può essere attuata soltanto dopo che il titolare è stato informato della decisione della Commissione. Qualora non sia necessario modificare la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi, o se la variazione accettata non incide sui termini della decisione in questione, la variazione può essere attuata dopo che l'Agenzia ha comunicato il suo parere favorevole al titolare.

Le variazioni relative a questioni in materia di sicurezza devono essere attuate immediatamente.

2.4. **Estensioni**

L'allegato I del regolamento variazioni stabilisce un elenco di modifiche che devono essere considerate estensioni. Ai sensi dell'articolo 19 del regolamento variazioni, tali domande sono valutate conformemente alla stessa procedura di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale cui fanno riferimento. Tale estensione può essere concessa tramite una nuova autorizzazione all'immissione in commercio o può essere inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale cui fa riferimento.

Le domande di estensione devono essere presentate dal titolare contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti.

I titolari possono raggruppare in un'unica domanda la presentazione di più estensioni; in alternativa, possono raggruppare una o più estensioni con una o più altre variazioni riguardanti la stessa autorizzazione all'immissione in commercio purché ciò corrisponda a uno dei casi elencati nell'allegato III del regolamento variazioni oppure quando ciò sia stato previamente concordato con lo Stato membro di riferimento, con l'autorità nazionale competente o con l'Agenzia, a seconda dei casi. Il regolamento variazioni non prevede alcuna procedura di condivisione del lavoro per le domande di estensione.

2.5. ***Aggiornamento annuale concernente i vaccini antinfluenzali per uso umano e contro il coronavirus per uso umano***

La presente sezione fornisce orientamenti sull'applicazione degli articoli 12, 13 septies e 18 del regolamento variazioni all'aggiornamento annuale dei vaccini antinfluenzali per uso umano.

È disponibile una procedura speciale di variazione «accelerata» per la modifica annuale dei principi attivi nell'ambito dell'aggiornamento annuale di un vaccino antinfluenzale per uso umano e al fine di rispettare la raccomandazione UE per la composizione del vaccino contro i ceppi virali di influenza umana per la stagione successiva.

Tutte le altre variazioni di vaccini antinfluenzali per uso umano seguono le procedure di variazione previste in altre sezioni del presente documento di orientamento.

La procedura «accelerata» consiste in due fasi: la prima fase comporta la valutazione dei dati amministrativi e relativi alla qualità, quali riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo, oltre alla documentazione chimica, farmaceutica e biologica; la seconda consiste nella valutazione di eventuali informazioni complementari.

Si raccomanda ai titolari di discutere preventivamente le presentazioni annuali di aggiornamento con lo Stato membro di riferimento, con l'autorità nazionale competente o con l'Agenzia, a seconda dei casi.

Se del caso, l'Agenzia definirà una procedura annuale di aggiornamento per i vaccini contro il coronavirus per uso umano. Tale procedura si applica dopo un annuncio pubblicato sul sito web dell'Agenzia. Nell'annuncio figurano inoltre i dettagli della procedura, compresi i termini per la presentazione della domanda.

I vaccini antinfluenzali e contro il coronavirus per uso umano possono essere aggiornati al di fuori della procedura annuale. In tali casi, l'autorità pertinente deve essere contattata preventivamente al fine di discutere questa linea d'azione, il pacchetto di dati (compresa la struttura e il contenuto del modulo 3) e il calendario.

Inoltre l'articolo 21 del regolamento variazioni prevede una procedura speciale d'urgenza per le pandemie influenzali o di coronavirus umane, quali riconosciute dalla Commissione, a norma del regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹²⁾ (cfr. sezione 2.6).

2.5.1. ***Presentazione di domande di variazioni per l'aggiornamento annuale di vaccini antinfluenzali per uso umano***

Le variazioni riguardanti modifiche del principio attivo per l'aggiornamento annuale delle domande relative ai vaccini antinfluenzali per uso umano devono essere presentate allo Stato membro di riferimento e a tutti gli Stati membri interessati, all'autorità nazionale competente o all'Agenzia, a seconda dei casi.

2.5.2. ***Valutazione delle variazioni per un aggiornamento annuale di vaccini antinfluenzali per uso umano nella procedura di mutuo riconoscimento***

Lo Stato membro di riferimento tratta le domande di aggiornamento annuale come illustrato di seguito.

Lo Stato membro di riferimento conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida entro sette (7) giorni e informa il titolare e gli Stati membri interessati dell'avvio della procedura.

⁽¹²⁾ Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag. 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

Lo Stato membro di riferimento prepara una relazione di valutazione e una decisione relativa alla domanda, considerando innanzitutto i dati amministrativi e relativi alla qualità. Lo Stato membro di riferimento deve inviare la valutazione e il progetto di decisione entro 45 giorni, come stabilito nel regolamento variazioni. Di conseguenza, al fine di concedere tempo sufficiente per la valutazione di informazioni complementari (quali i dati clinici e sulla stabilità), è previsto che lo Stato membro di riferimento concluda la propria valutazione dei dati amministrativi e relativi alla qualità entro 30 giorni dal ricevimento di una domanda valida.

Lo Stato membro di riferimento può chiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, quali dati clinici o sulla stabilità, nel qual caso ne informa gli Stati membri interessati. Quando viene inviata al titolare una richiesta di informazioni supplementari, la procedura è sospesa fino a quando le informazioni richieste vengono ricevute.

Lo Stato membro di riferimento invia quindi la relazione di valutazione e il progetto di decisione agli Stati membri interessati. Entro 12 giorni dal ricevimento, gli Stati membri interessati adottano una decisione e ne informano il titolare e lo Stato membro di riferimento.

2.5.3. Valutazione delle variazioni per un aggiornamento annuale di vaccini antinfluenzali per uso umano nella procedura meramente nazionale

L'autorità nazionale competente tratta le domande di variazione annuale dei vaccini antinfluenzali per uso umano come illustrato di seguito.

L'autorità nazionale competente conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida di variazione annuale relativa a un vaccino antinfluenzale per uso umano e ne informa il titolare.

Durante il periodo di valutazione, l'autorità nazionale competente può chiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, quali dati clinici o sulla stabilità, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento delle informazioni richieste.

Entro 45 giorni dal ricevimento di una domanda valida, l'autorità nazionale competente porta a termine la valutazione, compresa la decisione in merito alla domanda, e informa il titolare in merito all'accettazione o al rifiuto della variazione, indicando i motivi di un eventuale esito sfavorevole.

2.5.4. Valutazione delle variazioni per un aggiornamento annuale di vaccini antinfluenzali per uso umano e vaccini contro il coronavirus per uso umano nella procedura centralizzata

L'Agenzia gestisce le domande di aggiornamento annuale dei vaccini antinfluenzali per uso umano come illustrato di seguito.

L'Agenzia conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida di variazione annuale relativa a un vaccino antinfluenzale per uso umano entro sette giorni e informa il titolare dell'avvio della procedura.

L'Agenzia dispone di un massimo di 55 giorni, dall'inizio della procedura, per valutare la domanda. Essa redige una relazione di valutazione e un parere sulla domanda. L'Agenzia può chiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, quali dati clinici o sulla stabilità, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento delle informazioni richieste.

Se necessario, sulla base del parere dell'Agenzia, la Commissione può modificare la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tale procedura può essere attuata nel caso di un vaccino contro il coronavirus per uso umano dopo la pubblicazione di un annuncio sul sito web dell'Agenzia. Nell'annuncio figurano i dettagli della procedura, compreso il calendario per la presentazione della domanda. In assenza di tale procedura specifica, qualsiasi aggiornamento di un vaccino contro il coronavirus per uso umano dovrebbe essere trattato conformemente alla sezione 2.6.

2.6. Vaccini per uso umano per affrontare un'emergenza di sanità pubblica potenziale o riconosciuta nell'Unione

A norma degli allegati I e II del regolamento variazioni, è possibile aggiornare il principio attivo di vaccini antinfluenzali per uso umano e vaccini contro il coronavirus per uso umano autorizzati o di qualsiasi altro vaccino per uso umano autorizzato potenzialmente in grado di affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione europea.

Come indicato nell'allegato II, tali modifiche sono classificate come variazioni maggiori di tipo II.

Si consiglia ai titolari di discutere preventivamente la presentazione di tali variazioni con l'Agenzia o, se del caso, con lo Stato membro di riferimento o con l'autorità nazionale competente, al fine di valutare l'adeguatezza della modifica del principio attivo, tenendo conto: (i) della situazione epidemiologica; (ii) del livello di urgenza; (iii) del pacchetto di dati, compresa la struttura del modulo 3; e iv) delle tempistiche.

Qualsiasi altra variazione dei vaccini antinfluenzali e contro il coronavirus per uso umano autorizzati o di qualsiasi altro vaccino per uso umano autorizzato potenzialmente in grado di far fronte a un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione, se non è direttamente collegata alle modifiche del principio attivo, segue le pertinenti procedure di variazione di cui ad altre sezioni del presente documento di orientamento. Per i vaccini contro il coronavirus o per qualsiasi altro vaccino per uso umano potenzialmente in grado di affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione, può essere consentito aggiungere il principio attivo nella stessa autorizzazione all'immissione in commercio, previo accordo delle autorità pertinenti. Ciò può portare alla coesistenza di versioni diverse del vaccino (ad esempio sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti differenti o combinazioni di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti differenti).

Al fine di garantire una differenziazione adeguata delle diverse versioni del vaccino e facilitare la tracciabilità e il monitoraggio della farmacovigilanza, i titolari includono qualificatori o abbreviazioni nel nome di fantasia. Inoltre, nel caso della coesistenza di cui sopra, la differenziazione in termini di confezionamento delle diverse versioni del vaccino rivestirà un'importanza fondamentale.

A norma dell'articolo 21 del regolamento variazioni, durante un'emergenza di sanità pubblica riconosciuta dalla Commissione a norma del regolamento (UE) 2022/2371, in assenza di alcuni dati farmaceutici, non clinici o clinici, l'autorità pertinente può accettare in via eccezionale e provvisoria una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino per uso umano relativo all'agente patogeno all'origine dell'emergenza di sanità pubblica.

2.7. **Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza**

Ai sensi dell'articolo 22 del regolamento variazioni, nel caso di un rischio per la salute pubblica presentato da medicinali, il titolare può adottare provvisoriamente «provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza».

Ciò significa che può adottare modifiche provvisorie dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito a nuove informazioni rilevanti per l'impiego sicuro del medicinale. Tali modifiche urgenti devono essere successivamente introdotte mediante una variazione corrispondente nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il titolare deve notificare immediatamente a tutte le autorità pertinenti le restrizioni da introdurre.

Se l'autorità pertinente non solleva obiezioni entro 24 ore dal ricevimento di tali informazioni, i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza si considerano accettati. Essi devono essere attuati entro un periodo di tempo concordato tra lo Stato membro di riferimento, l'autorità nazionale competente o l'Agenzia e il titolare.

Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza possono essere imposti anche dalla Commissione in relazione a medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata oppure dalle autorità pertinenti degli Stati membri in caso di rischio per la salute pubblica connesso ai medicinali.

La corrispondente domanda di variazione relativa ai provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza, siano essi richiesti dal titolare o imposti dalla Commissione o dalle autorità pertinenti degli Stati membri, deve essere presentata dal titolare a tutte le autorità pertinenti quanto prima, entro 15 giorni.

2.8. *Dichiarazione di conformità ai sensi del regolamento pediatrico*

Il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico ⁽¹³⁾ («regolamento pediatrico») prevede premi al ricevimento della dichiarazione di conformità in caso di completamento di un piano d'indagine pediatrica e di inclusione dei risultati degli studi nelle informazioni sul prodotto:

- a norma dell'articolo 36, paragrafo 1, del regolamento pediatrico, il titolare di un certificato protettivo complementare ha diritto ad una proroga di sei mesi del periodo di cui al regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁴⁾ a determinate condizioni, compresa l'inclusione nell'autorizzazione all'immissione in commercio della dichiarazione di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico («dichiarazione di conformità»);
- a norma dell'articolo 37 del regolamento pediatrico, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano ha diritto a una proroga del periodo di 10 anni di cui all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁵⁾ a 12 anni a determinate condizioni, tra cui l'inclusione della dichiarazione di conformità nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se un medicinale è stato autorizzato, l'articolo 23 bis del regolamento variazioni prevede una procedura per aggiungere una dichiarazione di conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio una volta soddisfatte le prescrizioni previste dal regolamento pediatrico. La dichiarazione di conformità deve essere inclusa in una variazione pertinente, ad esempio la presentazione all'autorità pertinente dei risultati degli studi condotti nel contesto di un piano di indagine pediatrica, dopo il completamento di tale piano. In seguito alla verifica del soddisfacimento di tutte le condizioni, la dichiarazione di conformità deve essere inclusa dall'autorità pertinente nel fascicolo tecnico dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Ai fini della certezza del diritto, l'autorità pertinente fornisce al titolare una conferma che la dichiarazione di conformità è stata inclusa nel fascicolo tecnico entro 30 giorni dalla conclusione della relativa valutazione.

3. ORIENTAMENTI PROCEDURALI SULLA CONDIVISIONE DEL LAVORO

A norma dell'articolo 20 del regolamento variazioni, i titolari sono tenuti a presentare in un'unica domanda la stessa variazione minore di tipo IB, la stessa variazione maggiore di tipo II o lo stesso gruppo di variazioni corrispondente a uno dei casi che figurano nell'allegato III del regolamento variazioni o concordati con lo Stato membro di riferimento, l'autorità nazionale competente o l'Agenzia (a seconda dei casi) che non contenga estensioni e che riguardi più autorizzazioni all'immissione in commercio in più di uno Stato membro e appartenenti al medesimo titolare, rilasciate mediante procedure nazionali, di mutuo riconoscimento, decentrate o centralizzate, in qualsiasi combinazione.

Al fine di evitare una duplicazione del lavoro nella valutazione di tali variazioni, è stata prevista una procedura di condivisione del lavoro nell'ambito della quale un'autorità («autorità di riferimento») esamina la variazione per conto delle altre autorità interessate. Qualora sia interessata almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'autorità di riferimento è l'Agenzia. Se la condivisione del lavoro non contempla alcuna autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'autorità di riferimento è scelta dal titolare. Se nessuna delle autorità competenti proposte dal titolare acconsente ad agire in qualità di autorità di riferimento, il gruppo di coordinamento sceglie l'autorità di riferimento.

⁽¹³⁾ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁽¹⁴⁾ Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

⁽¹⁵⁾ Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>).

Al fine di poter ricorrere alla procedura di condivisione del lavoro, occorre che la stessa modifica si applichi ai diversi medicinali interessati, senza che sia necessario, o lo sia in misura limitata, valutare alcun potenziale impatto specifico per ciascuno dei prodotti. Pertanto, qualora la «stessa» modifica di autorizzazioni all'immissione in commercio diverse richieda la presentazione di dati di supporto individuali per gli specifici medicinali interessati o una valutazione specifica e separata per ciascuno dei prodotti, tale modifica non può beneficiare di una procedura di condivisione del lavoro.

In casi giustificati e previa approvazione delle autorità competenti degli Stati membri e dell'Agenzia, a seconda dei casi, il titolare può scegliere altresì di seguire la procedura di condivisione del lavoro di cui alla presente sezione se una variazione minore di tipo IB, una variazione maggiore di tipo II o un gruppo di variazioni in cui almeno una delle variazioni è una variazione minore di tipo IB o una variazione maggiore di tipo II non contenente estensioni si riferisce a più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti a più titolari in più di uno Stato membro.

3.1. ***Presentazione di una domanda di variazione nell'ambito della condivisione del lavoro***

Una variazione o un gruppo di variazioni presentata/o per la condivisione del lavoro deve essere presentata/o come illustrato nella sezione 2 e come un pacchetto integrato comprendente tutte le variazioni previste per tutti i medicinali in questione.

Le domande di condivisione del lavoro devono essere presentate a tutte le autorità pertinenti.

Le procedure di condivisione del lavoro devono essere conformi al periodo di valutazione del tipo di variazione più elevato incluso.

3.2. ***Valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali diversi da quelli autorizzati mediante procedura centralizzata***

Se un'imminente procedura di condivisione del lavoro non incide su un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il titolare informa l'autorità competente dello Stato membro preferita come autorità di riferimento prima di presentare la domanda di condivisione del lavoro. L'autorità prescelta conferma al titolare di accettare di agire in veste di autorità di riferimento. A norma dell'articolo 20, paragrafo 3, terzo comma, del regolamento variazioni, il gruppo di coordinamento può designare un'altra autorità pertinente affinché assista l'autorità di riferimento, su richiesta. Se nessuna delle autorità competenti proposte dal titolare accetta di agire in qualità di autorità di riferimento, quest'ultima è scelta dal gruppo di coordinamento.

Una volta ricevuta, la domanda di procedura di condivisione del lavoro è gestita dall'autorità di riferimento come illustrato di seguito.

L'autorità di riferimento conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda valida di procedura di condivisione del lavoro. All'inizio della procedura il titolare e gli Stati membri interessati sono informati del calendario delle varie fasi.

L'autorità di riferimento elabora un progetto di parere secondo tale calendario e lo trasmette agli Stati membri interessati e al titolare, per informazione. Gli Stati membri interessati comunicano le loro osservazioni entro il termine indicato nel calendario.

Nell'ambito della procedura, l'autorità di riferimento può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire informazioni supplementari, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento delle informazioni.

3.3. ***Risultati della valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali diversi da quelli autorizzati mediante procedura centralizzata***

In seguito al ricevimento delle risposte del titolare alle richieste di informazioni supplementari, l'autorità di riferimento finalizza il proprio parere sulla domanda e ne informa gli Stati membri interessati e il titolare.

In caso di parere favorevole, un elenco delle variazioni giudicate non accettabili deve essere allegato al parere. In caso di parere sfavorevole, quest'ultimo deve essere debitamente motivato.

Se del caso, gli Stati membri interessati prendono atto del parere entro 30 giorni dal suo ricevimento e ne informano l'autorità di riferimento, fatto salvo il caso in cui sia stato individuato un rischio potenziale grave per la salute pubblica che impedisca a uno Stato membro di riconoscere il parere dell'autorità di riferimento. In tal caso, lo Stato membro in questione deve informare l'autorità di riferimento e fornire una dichiarazione dettagliata dei motivi della sua posizione entro 30 giorni dal ricevimento del parere.

L'autorità di riferimento trasmette quindi la domanda al gruppo di coordinamento per l'applicazione dell'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, della direttiva 2001/83/CE alle questioni oggetto di disaccordo e ne informa di conseguenza il titolare e gli Stati membri interessati. Il titolare non è autorizzato ad avviare un tale procedimento di rinvio.

In caso di rinvio al CMDh, la procedura relativa alla decisione sulla domanda di condivisione del lavoro è sospesa fino all'adozione di una decisione sul procedimento di rinvio. Ciò vale anche per i rinvii al comitato ai sensi degli articoli da 32 a 34 della direttiva 2001/83/CE.

Entro 30 giorni dall'approvazione del parere o, se è stato avviato un procedimento di rinvio, dalla notifica dell'accordo del gruppo di coordinamento o dalla decisione della Commissione, se del caso, gli Stati membri interessati modificano di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio, purché siano stati presentati agli Stati membri interessati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Una variazione minore di tipo IB accettata nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro può essere attuata previo parere favorevole dell'autorità di riferimento.

Le variazioni maggiori di tipo II, comprese quelle che contengono variazioni minori di tipo IB raggruppate e accettate nell'ambito di una procedura di condivisione del lavoro, possono essere attuate entro 30 giorni dal ricevimento del parere favorevole dell'autorità di riferimento, purché sia stata presentata agli Stati membri interessati la documentazione necessaria per modificare l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nei casi in cui la domanda è stata oggetto di rinvio, la variazione non deve essere attuata sino a che il procedimento di rinvio non abbia concluso che la variazione è accettata.

3.4. ***Valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata***

Quando un'imminente procedura di condivisione del lavoro riguarda un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il titolare informa l'Agenzia prima di presentare la domanda di condivisione del lavoro.

Dopo aver ricevuto una domanda di condivisione del lavoro che riguardi almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia la gestisce come illustrato di seguito.

L'Agenzia conferma l'avvenuto ricevimento di una domanda di condivisione del lavoro valida e avvia immediatamente la procedura. All'inizio della procedura il titolare viene informato del calendario adottato.

L'Agenzia designa un relatore e, in alcuni casi, anche un correlatore, incaricati di coordinare la procedura.

Durante la procedura l'Agenzia può chiedere informazioni supplementari, nel qual caso la procedura è sospesa fino al ricevimento di tali informazioni. Su richiesta del comitato pertinente o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se del caso, può essere fornita una spiegazione orale.

3.5. ***Risultati della valutazione della condivisione del lavoro riguardante medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata***

Conclusasi la procedura, l'Agenzia adotta un parere sulla domanda, compresa la relazione di valutazione. L'Agenzia informa il titolare e gli Stati membri interessati. In caso di disaccordo con il parere, i titolari possono chiedere un riesame conformemente alla procedura di cui all'articolo 9, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

Se il parere dell'Agenzia è favorevole e la variazione incide sui termini della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia invia alla Commissione il proprio parere e i motivi del parere unitamente ai documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se l'Agenzia ritiene che alcune variazioni non siano accettabili, l'elenco delle variazioni giudicate non accettabili deve essere allegato al parere. Le variazioni possono anche essere giudicate accettabili soltanto per alcuni dei medicinali in questione.

Dopo aver ricevuto un parere favorevole da parte degli Stati membri interessati o della Commissione, sono adottate le misure seguenti:

- per i medicinali autorizzati mediante procedura di mutuo riconoscimento, decentrata o meramente nazionale, gli Stati membri interessati devono approvare il parere e, se necessario, modificare le autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio entro 60 giorni, purché siano stati presentati i documenti necessari per modificare l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio.

Le variazioni minori di tipo IB, ad eccezione di quelle raggruppate con variazioni maggiori di tipo II, possono essere attuate una volta ricevuto il parere favorevole dell'Agenzia.

Le variazioni maggiori di tipo II e le variazioni minori di tipo IB raggruppate con una variazione maggiore di tipo II possono essere attuate entro 30 giorni dal ricevimento del parere favorevole dell'Agenzia, purché siano stati presentati agli Stati membri interessati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la domanda non sia stata oggetto di un rinvio;

- per i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata, una volta ricevuti il parere e le informazioni pertinenti, la Commissione modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio entro due mesi nei casi di cui all'articolo 23, paragrafo 1 bis, del regolamento variazioni. Nel caso di altre variazioni la Commissione modifica la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 12 mesi.

Le variazioni minori di tipo IB, ad eccezione di quelle raggruppate con variazioni maggiori di tipo II, possono essere attuate una volta ricevuto il parere favorevole dell'Agenzia.

Le variazioni maggiori di tipo II e le variazioni minori di tipo IB raggruppate con una variazione maggiore di tipo II, ad eccezione di quelle che richiedono l'adozione di una decisione della Commissione entro due mesi, possono essere attuate entro 30 giorni dal ricevimento di un parere favorevole dell'Agenzia, purché siano stati presentati i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. ALLEGATO

Il presente allegato si compone di quattro capitoli che classificano le variazioni relative: E) alle modifiche amministrative; Q) alle modifiche qualitative; C) alle modifiche collegate alla sicurezza, all'efficacia e alla farmacovigilanza; e M) alle modifiche specifiche al master file del plasma e al master file dell'antigene del vaccino.

Quando deve essere fatto riferimento a variazioni specifiche nel presente allegato, la variazione in questione deve essere citata utilizzando gli elementi applicabili della struttura seguente: X.N.x.n («codice di variazione»), dove:

- X si riferisce alla lettera maiuscola del capitolo del presente allegato nel quale la variazione è inclusa (ad esempio E, Q, C o M);
- N si riferisce al numero romano della sezione all'interno del capitolo in cui la variazione è inclusa (ad esempio I, II, III, ...);
- x si riferisce alla lettera della sottosezione all'interno del capitolo in cui la variazione è inclusa (ad esempio a, b, c, ...);
- n si riferisce al numero attribuito alla variazione specifica nel presente allegato (ad esempio 1, 2, 3, ...).

Per ciascun capitolo il presente allegato comprende:

- un elenco delle variazioni che devono essere classificate come variazione minore di tipo IA o variazione maggiore di tipo II conformemente alle definizioni contenute nell'articolo 2 e nell'allegato II del regolamento variazioni. Vengono inoltre precisate le variazioni minori di tipo IA che necessitano di una notifica immediata conformemente all'articolo 8, paragrafo 1, all'articolo 13 bis, paragrafo 1, e all'articolo 14, paragrafo 1, del regolamento variazioni;
- un elenco delle variazioni da considerare come variazione minore di tipo IB. Conformemente all'articolo 3 del regolamento variazioni, questa categoria si applica automaticamente. Il presente allegato non intende pertanto stabilire un elenco esaustivo per questa categoria di variazioni.

Il presente allegato non riguarda la classificazione delle estensioni, che sono elencate in modo esaustivo nell'allegato I del regolamento variazioni. Tutte le variazioni precisate nell'allegato I del regolamento variazioni devono essere considerate estensioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio; qualunque altra variazione non deve essere classificata come tale.

Quando una o più condizioni stabilite nel presente allegato per una variazione minore di tipo IA non sono soddisfatte, la variazione in questione può essere presentata come variazione minore di tipo IA («tipo IB per default») nell'ambito del medesimo codice, a meno che la variazione non sia classificata specificamente come variazione maggiore di tipo II nel presente allegato o in una raccomandazione a norma dell'articolo 5 del regolamento variazioni, o a meno che il titolare ritenga che le modifiche possono avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale.

L'autorità competente, se ritiene che una variazione presentata come tipo IB per default possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale, può chiedere che la domanda sia aggiornata e trattata come una variazione maggiore di tipo II.

Ai fini del presente allegato, l'espressione «procedura di prova» ha lo stesso significato di «procedura analitica» e il termine «limiti» ha lo stesso significato dell'espressione «criteri di accettazione». Con l'espressione «attributo di specifica» si intende un attributo qualitativo per il quale sono stati fissati limiti e una procedura di prova, ad esempio dosaggio, identità, tenore di acqua. L'aggiunta o la soppressione di un attributo di specifica riguarda pertanto sia il metodo di prova corrispondente sia i suoi limiti.

Quando sono in corso diverse modifiche minori contemporaneamente, ad esempio per la stessa metodologia o lo stesso procedimento o materiale, o a seguito di una revisione approfondita delle informazioni sulla qualità relative al principio attivo o al prodotto finito, il titolare deve tenere conto dell'impatto complessivo di tali modifiche sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale nella scelta della loro corretta classificazione, e deve presentare tali modifiche di conseguenza.

Per quanto riguarda il pacchetto di dati, i dati di supporto pertinenti per le variazioni minori di tipo IB e le variazioni maggiori di tipo II dipenderanno dalla natura specifica della modifica.

In caso di modifica dell'indicazione terapeutica, della posologia o della dose massima giornaliera, occorre riesaminare la documentazione relativa alla qualità. Qualsiasi modifica conseguente della documentazione relativa alla qualità, ad esempio la necessità di modificare i limiti di impurezza, richiede la presentazione delle opportune variazioni qualitative di cui al capitolo Q del presente allegato.

Inoltre, se una variazione comporta una revisione delle informazioni sul prodotto, tale modifica è considerata parte di detta variazione. In tali casi le informazioni sul prodotto aggiornate devono essere presentate nella domanda con le relative traduzioni. I facsimili o campioni devono essere forniti allo Stato membro interessato, all'autorità nazionale competente o all'Agenzia, a seconda dei casi.

Quando nel fascicolo di un medicinale autorizzato è fatto riferimento alla «versione attuale», non è necessario notificare alle autorità competenti una monografia aggiornata della farmacopea europea o di una farmacopea nazionale di uno Stato membro. Si rammenta ai titolari che l'ottemperanza alla monografia aggiornata deve essere realizzata entro sei (6) mesi.

I riferimenti contenuti nell'allegato delle monografie della farmacopea europea si applicano soltanto alle monografie di principi attivi o di eccipienti o alle monografie generali, ossia le monografie relative ai prodotti finiti sono esentate.

Qualunque modifica del contenuto del fascicolo su cui si basa il certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea deve essere presentata alla Direzione europea per la qualità dei medicinali (DEQM). Tuttavia, se il certificato è rivisto in seguito alla valutazione di tale modifica da parte della DEQM, tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate devono essere aggiornate di conseguenza.

Ai sensi dell'allegato I, parte III, punto 1, della direttiva 2001/83/CE, le modifiche dei master file del plasma (PMF) e dei master file dell'antigene del vaccino (VAMF) sono soggette alle procedure di valutazione delle variazioni definite nel regolamento variazioni. Il capitolo M del presente allegato fornisce un elenco delle variazioni specifiche per questi PMF e VAMF. In esito a un riesame di tali variazioni, tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate devono essere aggiornate conformemente al capitolo Q.V. del presente allegato. Nei casi in cui i documenti concernenti il plasma umano utilizzato come materia prima in un medicinale derivato dal plasma non sono presentati come PMF, le variazioni di questa materia prima così come descritta nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere esaminate conformemente al presente allegato.

Nel presente allegato, i riferimenti alle modifiche del fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio si intendono fatti, salvo indicazione diversa, ad aggiunte, sostituzioni o soppressioni. Le modifiche del fascicolo di natura meramente redazionale non devono di norma essere presentate come variazioni distinte, ma possono essere incluse in una variazione relativa a tale parte del fascicolo. In tali casi, le modifiche dovrebbero essere indicate in maniera chiara nel modulo di domanda: le modifiche redazionali devono essere accompagnate da una dichiarazione attestante che il contenuto della parte del fascicolo in questione non è stato alterato dalle modifiche redazionali al di là dell'ambito di applicazione della variazione presentata. Va osservato che modifiche redazionali comprendono lo stralcio di parti di testo obsolete o superflue ma non l'eliminazione degli attributi di specifica o delle descrizioni di fabbricazione.

Informazioni supplementari:

- regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione;
 - orientamenti procedurali dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sulle variazioni;
 - orientamenti procedurali del CMDh sulle variazioni.
-

ALLEGATO

	Natura/Portata delle modifiche	Variazione	Pagina
E.	MODIFICHE AMMINISTRATIVE	1-5	28
Q.	MODIFICHE QUALITATIVE		30
Q.I.	Principio attivo		30
	(a) Fabbricazione	1-6	31
	(b) Controllo del principio attivo	1-3	39
	(c) Sistema di chiusura del contenitore	1-4	43
	(d) Stabilità	1	46
	(e) Ulteriori strumenti normativi	1-8	47
Q.II.	Prodotto finito		51
	(a) Descrizione e composizione	1-6	51
	(b) Fabbricazione	1-5	57
	(c) Controllo degli eccipienti	1-4	65
	(d) Controllo del prodotto finito	1-3	69
	(e) Sistema di chiusura del contenitore	1-8	72
	(f) Stabilità	1	78
	(g) Ulteriori strumenti normativi	1-8	80
	(h) Sicurezza degli agenti avventizi	1	83
Q.III.	CEP/TSE/monografie	1-2	84
Q.IV.	Dispositivi medici	1-3	88
Q.V.	Modifiche di un'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da altre procedure regolamentari		91
	(a) Master File del plasma (PMF)/Master File dell'antigene del vaccino (VAMF)	1-2	92
	(b) Rinvio	1	94
C.	MODIFICHE CONCERNENTI LA SICUREZZA, L'EFFICACIA E LA FARMACOVIGILANZA	1-12	93
M.	Master File del plasma (PMF)/Master File dell'antigene del vaccino (VAMF)	1-16	99

E. MODIFICHE AMMINISTRATIVE

E.1

E.1	Modifica della denominazione (di fantasia) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	per i medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	per i medicinali autorizzati a livello nazionale		2	IB
Condizioni				
1.	La verifica da parte dell'EMA relativa all'accettabilità della nuova denominazione è stata fatta ed è risultata positiva.			

E.1	Modifica della denominazione (di fantasia) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
-----	---	--------------------------	----------------------	-------------------

Documentazione

1. Copia della lettera dell'EMA recante accettazione della nuova denominazione (di fantasia).
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

E.2

E.2	Modifica del nome del principio attivo, dell'eccipiente, del dispositivo medico (parte) o dell'elemento di confezionamento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	1, 2, 3	IA _{IN}

Condizioni

1. Il principio attivo/l'eccipiente/il dispositivo medico/l'elemento di confezionamento deve rimanere invariato.

Documentazione

1. Per il principio attivo e gli eccipienti, prova dell'accettazione da parte dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) o copia dell'elenco della denominazione comune internazionale (DCI). Se del caso, una prova che la modifica è conforme alla farmacopea europea. Per i medicinali a base di erbe, dichiarazione attestante che la denominazione è conforme agli orientamenti relativi alla dichiarazione di sostanze vegetali e preparati a base di piante in medicinali (tradizionali) a base di erbe.

Per i dispositivi medici, certificato e/o dichiarazione di conformità CE aggiornato/a, se disponibile.

2. Informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo.

E.3

E.3	Modifica del codice anatomico, terapeutico e chimico (ATC)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	1, 2	IA

Condizioni

1. La modifica è effettuata dopo la concessione o la modifica del codice ATC dell'OMS.

Documentazione

1. Prova dell'accettazione (da parte dell'OMS) o copia dell'elenco dei codici ATC.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

E.4

E.4 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, del titolare del master file del principio attivo (ASMF – <i>Active Substance Master File</i>), dell'impianto di stoccaggio per la banca cellulare primaria (<i>master cell bank</i>) e/o la banca cellulare di lavoro (<i>working cell bank</i>), del sito di fabbricazione di un principio attivo, di un prodotto intermedio o finito, del sito di confezionamento primario e/o secondario, del fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, del sito in cui viene effettuato il controllo di qualità e/o del fornitore di un elemento di confezionamento, di un dispositivo medico (parte), di una materia prima, di un reagente e/o di un eccipiente (se menzionati nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) La modifica del nome e/o dell'indirizzo riguarda il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	2	1, 2	IA _{IN}
(b) La modifica del nome e/o dell'indirizzo riguarda uno o più fabbricanti le cui attività comprendono il rilascio dei lotti del prodotto finito	1	1, 2	IA _{IN}
(c) La modifica del nome e/o dell'indirizzo non riguarda uno o più fabbricanti le cui attività comprendono il rilascio dei lotti del prodotto finito né il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	1	1, 2, 3	IA

Condizioni

1. L'ubicazione fisica del sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere le stesse.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere lo stesso soggetto giuridico.

Documentazione

1. Un documento ufficiale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio o, se non disponibile, un'autorità competente) nel quale risulti il nome e/o l'indirizzo nuovo o una copia dell'autorizzazione di fabbricazione modificata, se disponibile.
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese, a seconda dei casi, informazioni aggiornate sul prodotto.
3. In caso di modifica del nome del titolare del master file del principio attivo, una «lettera d'accesso» aggiornata.

E.5

E.5 Soppressione dei siti di fabbricazione per un principio attivo, un prodotto intermedio o finito, degli impianti di stoccaggio per la banca cellulare primaria e/o la banca cellulare di lavoro, dei siti di confezionamento primario e/o secondario, di un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, di un sito in cui viene effettuato il controllo di qualità e/o di un fornitore di un elemento di confezionamento, di un dispositivo medico (parte), di una materia prima, di un reagente e/o di un eccipiente (se menzionati nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1	IA

Condizioni

1. Deve rimanere almeno un sito/fabbricante, come precedentemente autorizzato, che svolge la stessa funzione di quello o di quelli interessati dalla soppressione. Se del caso, rimane nell'UE/nel SEE almeno un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti che è in grado di certificare le prove cui è sottoposto il prodotto ai fini del rilascio dei lotti all'interno dell'UE/del SEE.
2. La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese, a seconda dei casi, informazioni aggiornate sul prodotto.

Q. MODIFICHE QUALITATIVE

Q.I Principio attivo

Q.I.a) *Fabbricazione*

Q.I.a.1

Q.I.a.1 Modifica del sito di fabbricazione di una materia prima utilizzata o di un prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione di un principio attivo o modifica del sito di fabbricazione del principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
--	--------------------------	----------------------	-------------------

Sito di fabbricazione di un principio attivo, di una materia prima o di un prodotto intermedio

(a) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di un principio attivo o di un prodotto intermedio	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
(b) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di un principio attivo o di un prodotto intermedio che richiede un aggiornamento significativo della pertinente sezione del fascicolo relativa al principio attivo, ad esempio quando vengono utilizzati un procedimento di sintesi o condizioni di fabbricazione sostanzialmente diversi, potenzialmente in grado di modificare importanti caratteristiche qualitative del principio attivo, quali il profilo qualitativo e/o quantitativo delle impurezze che richiede una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche che incidono sulla biodisponibilità			II
(c) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di una materia prima utilizzata nella fabbricazione del principio attivo o del reagente da menzionare nel fascicolo	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione di: — un principio attivo biologico; o — una materia prima/un reagente/un materiale sussidiario/un prodotto intermedio biologica/o utilizzata/o nella fabbricazione di un principio attivo biologico che possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito; oppure — un materiale per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o del rischio di encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE)			II
(e) Aggiunta o sostituzione di un nuovo fornitore di materie prime vegetali o di un nuovo sito di fabbricazione di principi attivi vegetali che utilizza la stessa produzione vegetale o una produzione diversa (ossia raccolta selvatica o coltivata)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f) Aggiunta di un sito di fabbricazione del principio attivo corroborata da un ASMF			II
(g) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione responsabile della sterilizzazione del principio attivo mediante un metodo della farmacopea europea		1, 2, 4, 9	IB
(h) Aggiunta o sostituzione di un sito di fabbricazione responsabile della micronizzazione del principio attivo	2, 4	1, 4, 5	IA

Q.I.a.1 Modifica del sito di fabbricazione di una materia prima utilizzata o di un prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione di un principio attivo o modifica del sito di fabbricazione del principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
<i>Modalità delle prove di controllo della qualità per il principio attivo, la materia prima o il prodotto intermedio</i>			
(i) Aggiunta o sostituzione di un sito di controllo dei lotti/prova del principio attivo o della materia prima/del prodotto intermedio utilizzato/a nella fabbricazione di un principio attivo biologico, applicando una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica		1, 9, 10	IB
(j) Aggiunta o sostituzione di un sito di controllo dei lotti/prova: — del principio attivo; o — del prodotto intermedio di un principio attivo; o — della materia prima di un principio attivo biologico con l'applicazione di procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche	5, 6	1	IA
<i>Altro</i>			
(k) Aggiunta o sostituzione di un impianto di stoccaggio per la banca cellulare primaria e/o le banche cellulari di lavoro	7	1	IA
Condizioni			
1. Per le materie prime, le specifiche e le procedure analitiche sono identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e i principi attivi, le specifiche (compresi i controlli dei procedimenti, le procedure analitiche), il metodo di preparazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento dettagliato di sintesi sono identici a quelli già approvati. Per i principi attivi vegetali, l'origine geografica, la produzione della materia prima/sostanza vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.			
2. Il principio attivo non è una sostanza biologica o sterile.			
3. Quando materiali di origine umana o animale sono utilizzati nel procedimento, il fabbricante non ricorre a un nuovo fornitore per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o della conformità all'attuale <i>Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario</i> .			
4. La specifica del principio attivo relativa alla dimensione delle particelle e la corrispondente procedura analitica rimangono le stesse.			
5. Il trasferimento di metodo dal vecchio al nuovo sito è stato completato con successo.			
6. La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
7. Per la banca cellulare primaria e/o le banche cellulari di lavoro le condizioni di stoccaggio sono identiche a quelle già approvate.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o del titolare dell'ASMF, ove applicabile) attestante che la materia prima (specifiche e procedure analitiche) e il procedimento di sintesi, le procedure di controllo della qualità e le specifiche del principio attivo e del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione del principio attivo sono identici a quelli già approvati. Per i principi attivi vegetali, una dichiarazione attestante che l'origine geografica, la produzione della materia prima/sostanza vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.			

Q.I.a.1 Modifica del sito di fabbricazione di una materia prima utilizzata o di un prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione di un principio attivo o modifica del sito di fabbricazione del principio attivo (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3. In alternativa, un certificato TSE di idoneità rispetto alla farmacopea europea per qualunque nuova fonte di materiali oppure, eventualmente, prove documentali che la fonte specifica del materiale a rischio di TSE è stata precedentemente valutata dall'autorità competente ed è risultata conforme all'attuale <i>Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario</i> . Le informazioni comprendono i seguenti elementi: il nome del fabbricante, delle specie e del tessuto da cui è derivato il materiale, il paese di origine degli animali di partenza, il suo utilizzo e la sua previa accettazione. Per la procedura centralizzata, queste informazioni devono essere incluse nella tabella A TSE aggiornata (ed eventualmente nella tabella B).			
4. Dati di analisi dei lotti (in formato tabulare comparativo) per almeno due lotti (scala pilota minima) [o tre lotti (salvo giustificazione) per i lotti biologici] del principio attivo/della materia prima dei fabbricanti/siti attuali e proposti.			
5. Una dichiarazione della persona qualificata (PQ) di ciascun titolare dell'autorizzazione di fabbricazione che figura nella domanda nella quale il principio attivo è utilizzato come materia prima e una dichiarazione della persona qualificata di ciascun titolare dell'autorizzazione di fabbricazione che figura nella domanda in qualità di responsabile del rilascio dei lotti. Tali dichiarazioni devono precisare che il fabbricante o i fabbricanti del principio attivo menzionati nella domanda agiscono in conformità agli orientamenti particolareggiati relativi alle buone prassi di fabbricazione delle materie prime. In talune circostanze può essere sufficiente una sola dichiarazione (cfr. nota per la variazione Q.II.b.1).			
6. Ove opportuno, un impegno del fabbricante del principio attivo a informare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di qualunque modifica del processo di fabbricazione, delle specifiche e delle procedure analitiche del principio attivo.			
7. Per le materie prime vegetali, un confronto dettagliato per quanto concerne le specifiche e gli attributi qualitativi essenziali della materia prima vegetale. Per il principio attivo vegetale, un confronto dettagliato per quanto concerne le specifiche e gli attributi qualitativi essenziali (ad esempio per le sostanze ottenute per estrazione: riferimento alla materia prima vegetale (compresi nome scientifico binomiale e parte della pianta), stato fisico, solvente di estrazione (natura e concentrazione), rapporto medicinale/estratto (DER – <i>drug extract ratio</i>) e processo di fabbricazione (compreso un confronto di tutte le singole fasi della fabbricazione in formato tabulare).			
8. Per i fornitori di materie prime vegetali, una dichiarazione relativa alle buone pratiche di coltivazione e di raccolta delle piante medicinali (GACP – <i>Good Agricultural and Collection Practice</i>) del nuovo fornitore (e una dichiarazione della persona qualificata aggiornata se il nuovo fornitore è coinvolto anche nella fabbricazione del principio attivo vegetale).			
9. Prova valida del fatto che il sito proposto è conforme alle buone prassi di fabbricazione (GMP – <i>Good Manufacturing Practices</i>) per le operazioni di fabbricazione e/o di prova in questione: — per un sito ubicato nell'UE/nel SEE: una copia dell'autorizzazione di fabbricazione in vigore oppure, se non esiste un'autorizzazione di fabbricazione, un certificato di conformità alle GMP rilasciato nel corso degli ultimi tre anni dalla pertinente autorità competente. È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP; per un sito di un paese terzo in cui è in vigore un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) o un altro accordo pertinente sulle GMP tra il paese interessato e l'UE: una prova della conformità alle GMP rilasciata nel corso degli ultimi tre anni dalla pertinente autorità locale competente; — per un sito di un paese terzo nel quale non esiste un ARR o un accordo pertinente sulle GMP: un certificato GMP rilasciato nel corso degli ultimi tre anni da uno Stato membro dello Spazio economico europeo (SEE). È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP.			
10. I protocolli di trasferimento delle procedure analitiche conformemente all'Eudralex Volume 4, capitolo 6, articolo 6.39 (che predefiniscono i criteri di accettazione), dal vecchio sito al nuovo sito (o a un nuovo laboratorio di prova).			

Q.I.a.2

Q.I.a.2 Modifica del processo di fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o delle materie prime per il principio attivo biologico		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica minore nel processo di fabbricazione	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Modifica maggiore del processo di fabbricazione che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito			II
(c)	Modifica dell'origine geografica di una materia prima vegetale e/o della produzione di una sostanza vegetale		1, 2, 3, 4, 5	IB
(d)	Modifica minore della parte riservata di un master file del principio attivo		1, 2, 3, 6	IB
(e)	Soppressione di un processo di fabbricazione	6, 7	1	IA
Condizioni				
1.	Non vi sono alterazioni del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche.			
2.	Per un principio attivo chimico: il procedimento di sintesi rimane lo stesso, ossia i prodotti intermedi rimangono gli stessi e non vi sono nuovi reagenti, catalizzatori o solventi utilizzati nel processo. Per i principi attivi vegetali: l'origine geografica, la produzione della materia prima/sostanza vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale rimangono gli stessi. Per il principio attivo/la materia prima/il prodotto intermedio biologico/a: le fasi di fabbricazione rimangono le stesse e non vi sono modifiche dei parametri di fabbricazione (parametri di processo e controlli in processo critici e non critici) o delle specifiche delle materie prime, dei prodotti intermedi o del principio attivo. Per tutti: non vi sono modifiche del prodotto finito.			
3.	Le specifiche del principio attivo o dei prodotti intermedi rimangono immutate.			
4.	La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del master file del principio attivo, se applicabile.			
5.	La modifica non è il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità.			
6.	La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
7.	Deve rimanere almeno un processo di fabbricazione, come precedentemente autorizzato.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2.	Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno due lotti (scala pilota minima), del principio attivo o del prodotto intermedio a seconda dei casi, fabbricati secondo il procedimento attualmente approvato e secondo il procedimento proposto.			
3.	Copia delle specifiche approvate del principio attivo (come allegato del modulo di domanda).			

Q.I.a.2 Modifica del processo di fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o delle materie prime per il principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attestante che è stata effettuata una valutazione e che le modifiche minori non incidono sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del principio attivo/del prodotto finito (ad esempio modifiche minori della descrizione del processo senza un'effettiva modifica del processo, quali dettagli dei reagenti (ad esempio tamponi, preparazione dei supporti). Per le materie prime/i principi attivi vegetali, tale valutazione deve includere un confronto dettagliato per quanto concerne le caratteristiche del processo che determinano la qualità (ad esempio, per le sostanze ottenute per estrazione: tempo, temperatura, pressione di estrazione).			
5. Nel caso di materie prime vegetali, una dichiarazione GACP aggiornata e una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale rimane lo stesso.			
6. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (e del titolare dell'ASMF, ove applicabile) secondo la quale non vi sono modifiche del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche, il procedimento di sintesi rimane lo stesso e le specifiche del principio attivo o dei prodotti intermedi rimangono immutate.			
Nota per Q.I.a.2.b: per i principi attivi chimici, ciò riguarda modifiche sostanziali del procedimento di sintesi o delle condizioni di fabbricazione in grado di modificare caratteristiche qualitative importanti del principio attivo, come il profilo qualitativo e/o quantitativo delle impurezze che richiede una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche che hanno un impatto sulla biodisponibilità.			

Q.I.a.3

Q.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del principio attivo o del prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Un aumento sino alla dimensione inizialmente approvata del lotto	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
(b) Riduzione della dimensione approvata del lotto	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
(c) La modifica delle dimensioni dei lotti di un principio attivo/prodotto intermedio biologico richiede una valutazione della comparabilità			II
(d) La scala per un principio attivo/prodotto intermedio biologico è aumentata/diminuita senza modifica del procedimento (ad esempio duplicazione di una linea)		1, 2, 4	IB
Condizioni			
1. Le eventuali modifiche dei metodi di fabbricazione risultano unicamente dal passaggio a una scala superiore o inferiore, ad esempio dall'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse.			
2. Per la dimensione proposta del lotto devono essere disponibili i risultati delle prove relative ad almeno due lotti conformi alle specifiche.			
3. Il principio attivo non è una sostanza biologica.			
4. La modifica non compromette la riproducibilità del procedimento.			
5. La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del master file del principio attivo, se applicabile.			
6. Le specifiche del principio attivo/dei prodotti intermedi rimangono le stesse e la strategia di controllo delle impurezze è stata riesaminata e rimane adeguata.			
7. Il principio attivo non è sterile.			

Q.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del principio attivo o del prodotto intermedio utilizzato nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
--	--------------------------	----------------------	-------------------

- | |
|---|
| 8. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. |
|---|

Documentazione

- | |
|--|
| 1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC). |
| 2. Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) concernenti almeno due lotti di produzione del principio attivo o del prodotto intermedio, a seconda dei casi, fabbricati secondo la dimensione attualmente approvata e secondo la dimensione proposta. I dati di analisi dei lotti relativi a tre lotti (salvo giustificazione) per il principio attivo biologico devono essere disponibili per la dimensione del lotto proposta. |
| 3. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (e del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi), secondo la quale le modifiche nei metodi di fabbricazione risultano unicamente dal passaggio a una scala superiore o inferiore, ad esempio dall'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse, la modifica non compromette la riproducibilità del procedimento, non è il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né di problemi di stabilità, e le specifiche del principio attivo o dei prodotti intermedi rimangono immutate. |
| 4. Per i principi attivi biologici: una giustificazione del fatto che non è necessaria una valutazione di comparabilità. |

Q.I.a.4

Q.I.a.4 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione applicati durante la fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o di materie prime per un principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
--	--------------------------	----------------------	-------------------

- | | | | |
|---|----------------|---------------|----|
| (a) Modifica minore dei limiti dei controlli in corso di fabbricazione | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2 | IA |
| (b) Aggiunta di nuovi controlli in corso di fabbricazione e limiti con indicazione della procedura analitica corrispondente | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| (c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo od obsoleto | 1, 2, 5, 7, 8 | 1, 2, 6 | IA |
| (d) Estensione dei limiti approvati applicati per i controlli in corso di fabbricazione che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del principio attivo | | | II |
| (e) Soppressione di una prova in corso di fabbricazione che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del principio attivo | | | II |
| (f) Modifica di una procedura analitica per un controllo in corso di fabbricazione | 2, 4, 5, 9, 10 | 1 | IA |
| (g) Sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione con indicazione della procedura analitica corrispondente | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |

Condizioni

- | |
|--|
| 1. La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i limiti dei controlli in corso di fabbricazione (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II). |
| 2. La modifica non è il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione e non è il risultato di questioni di sicurezza o di qualità (ad esempio nuove impurezze non qualificate rilevate o una modifica dei limiti di impurezza totali). |
| 3. Le eventuali modifiche devono rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. |

Q.I.a.4 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione applicati durante la fabbricazione del principio attivo, del prodotto intermedio di un principio attivo o di materie prime per un principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche della procedura analitica sono minori (ad esempio, potrebbe essere consentita una modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
5. La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del master file del principio attivo, se applicabile.			
6. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7. Il controllo in corso di fabbricazione non riguarda un attributo essenziale, quale ad esempio: — dosaggio; — purezza; — impurezze (fatta eccezione nel caso in cui un solvente non sia più utilizzato nella fabbricazione del principio attivo); — una caratteristica fisica critica (ad esempio: dimensione delle particelle, densità reale o apparente); — prova di identità; — o tenore di acqua.			
8. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
9. La nuova procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
10. Sono stati realizzati opportuni studi conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa dei controlli in corso di fabbricazione e dei limiti attuali e proposti.			
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi non menzionati nella farmacopea e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione del principio attivo per tutti gli attributi di specifica.			
5. Giustificazione del titolare o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, per i nuovi controlli in corso di fabbricazione e limiti.			
6. Giustificazione o valutazione dei rischi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che i controlli in corso di fabbricazione non sono significativi o sono obsoleti.			
Q.I.a.5			
Q.I.a.5 Modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Sostituzione del ceppo o dei ceppi in un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana			II

Q.I.a.6

Q.I.a.6	Modifiche del principio attivo di un vaccino contro il coronavirus per uso umano o di altro vaccino potenzialmente in grado di affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Sostituzione o, previo accordo delle autorità pertinenti, aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti per un vaccino contro il coronavirus per uso umano o un altro vaccino che ha il potenziale per affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione			II
(b)	Soppressione di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una sequenza codificante o di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o sequenze codificanti per un vaccino contro il coronavirus per uso umano o un altro vaccino che ha il potenziale per affrontare un'emergenza di sanità pubblica nell'Unione		1, 2, 3, 4	IB

Documentazione

1.	Dichiarazione attestante che la presentazione o le presentazioni restanti del medicinale sono adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata del trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e la soppressione è stata concordata in linea di principio con l'Agenzia.
2.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, a seconda dei casi.
3.	Dichiarazione attestante che il sierotipo, il ceppo, l'antigene o la sequenza codificante non sono più appropriati in relazione all'evoluzione epidemiologica del virus umano che desta preoccupazione.
4.	Informazioni aggiornate sul prodotto.

Q.I.b) *Controllo del principio attivo*

Q.I.b.1

Q.I.b.1	Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un principio attivo, una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzato/a nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica che rientra nel contesto dei criteri di accettazione di cui alle specifiche per il prodotto finito soggetto al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
(b)	Modifica che rientra nel contesto dei criteri di accettazione di cui alle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c)	Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con indicazione della procedura analitica e dei criteri di accettazione corrispondenti	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(d)	Soppressione di un attributo di specifica non significativo o obsoleto	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
(e)	Soppressione di un attributo di specifica che può avere un effetto significativo sulla qualità totale del principio attivo e/o del prodotto finito			II
(f)	Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche per il principio attivo			II
(g)	Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche per la materia prima/il reagente/il prodotto intermedio che può avere un effetto significativo sulla qualità totale del principio attivo e/o del prodotto finito			II

Q.I.b.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un principio attivo, una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzato/a nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(h) Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche per la materia prima/il reagente/il prodotto intermedio		1, 2, 4, 5	IB
(i) Modifica dell'attributo di specifica per il principio attivo da una farmacopea interna a una farmacopea non ufficiale/farmacopea di un paese terzo laddove non esista una monografia nella farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro		1, 2, 3, 4, 5	IB
(j) Modifica del marcatore analitico o ampliamento dei criteri di accettazione del marcatore analitico (altri estratti) per un principio attivo vegetale		1, 2, 3, 4, 5	IB
(k) Modifica delle prove relative all'attributo di specifica del principio attivo, da prove routinarie a <i>skip testing</i> /prove periodiche e viceversa		1, 2, 7	IB
(l) Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4	IB
Condizioni			
1. La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i criteri di accettazione di cui alle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).			
2. La modifica non è il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione e non è il risultato di questioni di sicurezza o di qualità (ad esempio nuove impurezze non qualificate o una modifica dei limiti di impurezza totali).			
3. La procedura analitica rimane la stessa.			
4. La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del master file del principio attivo, se applicabile.			
5. Per qualsiasi materiale, la modifica non riguarda un'impurezza genotossica (comprese le nitrosammine). Se la modifica riguarda il principio attivo finale, ad esclusione dei solventi residui che devono rispettare i limiti ICH, il controllo di eventuali nuove impurezze deve essere conforme alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro.			
6. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
8. L'attributo di specifica non riguarda un parametro critico, ad esempio: — prova di identità; — dosaggio; — purezza; — impurezze (fatta eccezione nel caso in cui un solvente non sia più utilizzato nella fabbricazione del principio attivo); — caratteristiche fisiche critiche (ad esempio: polimorfismo, dimensione delle particelle, densità reale o apparente); — o tenore di acqua.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.			
3. Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.			

Q.I.b.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un principio attivo, una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzato/a nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. Dati di analisi dei lotti concernenti due lotti di produzione [tre lotti di produzione (salvo giustificazione) per i lotti biologici] della sostanza considerata per tutti gli attributi di specifica.			
5. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, per il nuovo attributo di specifica e i criteri di accettazione.			
6. Giustificazione o valutazione dei rischi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che l'attributo di specifica non è significativo o che l'attributo di specifica è obsoleto.			
7. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF per la modifica delle prove relative all'attributo di specifica. Una modifica da prove routinarie a <i>skip testing</i> /prove periodiche è giustificata quando il processo di fabbricazione è sotto controllo e corroborato da una quantità sufficiente di dati storici conformi alla specifica o come previsto dagli orientamenti pertinenti. Una modifica da <i>skip testing</i> /prove periodiche a prove routinarie deve essere corroborata da dati analitici che dimostrino il mancato rispetto dei criteri di accettazione approvati per la specifica sottoposta a prova.			

Q.I.b.2

Q.I.b.2 Modifica della procedura analitica per un principio attivo o una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
<i>Modifica della procedura analitica per il principio attivo</i>			
(a) Modifica minore di una procedura analitica per il principio attivo	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Soppressione di una procedura analitica per il principio attivo, quando è già autorizzata una procedura alternativa	4, 5	1	IA
(c) Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un principio attivo			II
(d) Altre modifiche in una procedura analitica (comprese sostituzioni o aggiunte) per il principio attivo		1, 2	IB
<i>Modifica della procedura analitica per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo</i>			
(e) Modifica minore di una procedura analitica per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(f) Soppressione di una procedura analitica per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio, quando è già autorizzata una procedura analitica alternativa	4, 5	1	IA
(g) Introduzione, sostituzione o modifica di una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione di un principio attivo		1, 2	IB
(h) Altre modifiche in una procedura analitica (comprese sostituzioni o aggiunte) per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA

Q.I.b.2 Modifica della procedura analitica per un principio attivo o una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1. Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.			
2. I limiti di impurezza totali non sono stati modificati; non è stata rilevata alcuna nuova impurezza non qualificata.			
3. Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
4. La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del master file del principio attivo, se applicabile.			
5. Per l'attributo di specifica è già autorizzata una procedura analitica alternativa.			
6. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
7. La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), comprese una descrizione del metodo analitico, una sintesi dei dati di convalida, le specifiche rivedute.			
2. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una procedura analitica nuova, fatto salvo il caso in cui tale procedura analitica nuova sia aggiunta come procedura alternativa a quella attuale.			

Q.I.b.3

Q.I.b.3 Modifica di uno standard o un preparato di riferimento interno per un principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Sostituzione di uno standard o un preparato di riferimento interno non oggetto di un protocollo di qualificazione approvato ⁽¹⁾			II
(b) Sostituzione di uno standard o di un preparato di riferimento interno non oggetto di un protocollo di qualificazione approvato, qualora siano disponibili risultati di prove di comparabilità che utilizzano lo standard o il materiale di preparazione di riferimento attuale e proposto		1, 2	IB
(c) Introduzione di un protocollo di qualificazione per la preparazione/sostituzione di uno standard o un preparato di riferimento interno ⁽²⁾			II
(d) Modifica sostanziale del protocollo di qualificazione per la preparazione/sostituzione di uno standard o di un preparato di riferimento interno che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del principio attivo			II

Q.I.b.3 Modifica di uno standard o un preparato di riferimento interno per un principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(e) Altra modifica del protocollo di qualificazione per la preparazione/sostituzione di uno standard o di un preparato di riferimento interno		1	IB

Documentazione

1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), compresa una descrizione della fabbricazione e della qualificazione del nuovo standard di riferimento interno.
2.	Risultati di prove comparative, da cui risulti che lo standard di riferimento interno attuale e quello proposto sono equivalenti.

(¹) *Nota:* altre modifiche di o in relazione a standard o preparati di riferimento interni non oggetto di un protocollo approvato devono essere classificate per analogia con le rispettive modifiche che incidono sul principio attivo/prodotto finito biologico.

(²) *Nota:* dopo l'approvazione della variazione del protocollo di qualificazione, l'introduzione di un nuovo standard di riferimento per un principio attivo/un prodotto finito biologico o la proroga del suo periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio, conformemente al protocollo di qualificazione approvato, è soggetta all'applicazione del sistema di garanzia della qualità in vigore e pertanto non è necessario presentare una variazione fintantoché siano soddisfatti tutti i criteri di accettazione approvati.

Q.I.c) Sistema di chiusura del contenitore

Q.I.c.1

Q.I.c.1 Modifica del confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica del confezionamento primario di un principio attivo non liquido	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Modifica del confezionamento primario del principio attivo liquido sterile			II
(c) Modifica del confezionamento primario del principio attivo liquido non sterile		1, 2, 4, 5	IB
(d) Soppressione di uno dei confezionamenti primari autorizzati del principio attivo	4	1	IA

Condizioni

1.	Per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento proposto deve essere almeno equivalente al materiale approvato.
2.	Sono stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni ICH, i pertinenti parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e al momento dell'attuazione il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Tuttavia, se il confezionamento proposto è più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi non è più richiesta. Questi studi devono essere completati e i dati devono essere comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine del periodo di conservazione/di ripetizione della prova.
3.	Il principio attivo non è sterile né un principio attivo biologico.
4.	Vi deve essere almeno un confezionamento residuo adeguato allo stoccaggio del principio attivo secondo le condizioni autorizzate.

Q.I.c.1 Modifica del confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Documentazione			
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).		
2.	Dati appropriati sul nuovo confezionamento (ad esempio dati comparativi sulla permeabilità per umidità, O ₂ , CO ₂). Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste alcuna interazione tra il contenuto e il materiale di confezionamento che abbia un impatto sulla qualità del principio attivo (ad esempio non vi è migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e non vi è perdita di componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o della legislazione dell'UE sulle materie plastiche e gli oggetti a contatto con prodotti alimentari.		
3.	Una dichiarazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti: che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i necessari dati minimi soddisfacenti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'attuazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre garantire che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.		
4.	Confronto delle specifiche del confezionamento primario attuale e di quello proposto, se del caso.		
5.	I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine del periodo approvato di ripetizione della prova.		

Q.I.c.2

Q.I.c.2 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica dei criteri di accettazione di cui alle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica alla specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
(d) Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB
Condizioni			
1.	La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i criteri di accettazione di cui alle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II) a meno che non sia stata precedentemente valutata e approvata nel quadro di una misura successiva.		
2.	La modifica non è il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione del materiale di confezionamento né è motivata da problemi di stabilità durante lo stoccaggio del principio attivo e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità.		
3.	Le eventuali modifiche devono rientrare nell'intervallo di valori previsto dai criteri di accettazione attualmente approvati.		

Q.I.c.2 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche di tale procedura sono di portata limitata.			
5. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.			
3. Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, per il nuovo attributo di specifica e i criteri di accettazione.			
5. Giustificazione o valutazione dei rischi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che l'attributo di specifica non è significativo o è obsoleto.			

Q.I.c.3

Q.I.c.3 Modifica della procedura analitica per il confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica minore di una procedura analitica già approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Altra modifica di una procedura analitica (comprese sostituzioni o aggiunte)	1, 3	1, 2	IA
(c) Soppressione di una procedura analitica quando è già autorizzata una procedura alternativa	4	1	IA
Condizioni			
1. Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente alla procedura precedente.			
2. La procedura analitica deve rimanere la stessa (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
3. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
4. Esiste ancora una procedura analitica registrata per l'attributo di specifica.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), comprese una descrizione del metodo analitico e una sintesi dei dati di convalida.			
2. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			

Q.I.c.4

Q.I.c.4	Modifica di un elemento di confezionamento secondario del principio attivo (compresa la sostituzione, l'aggiunta o la soppressione), se menzionato nel fascicolo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3, 4	1	IA
Condizioni				
1.	Il confezionamento secondario non ha un ruolo funzionale nella stabilità del principio attivo o, se lo ha, non è meno protettivo di quello approvato.			
2.	L'elemento di confezionamento modificato deve essere adeguato allo stoccaggio del principio attivo alle condizioni autorizzate.			
3.	La modifica non deve essere dovuta a carenze critiche del precedente elemento di confezionamento.			
4.	La modifica non è il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione e non è dovuta a problemi di stabilità nel corso dello stoccaggio del principio attivo.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			

Q.I.d) **Stabilità**

Q.I.d.1

Q.I.d.1 Modifica del periodo di ripetizione della prova/del periodo di stoccaggio o delle condizioni di stoccaggio del principio attivo o dei prodotti intermedi utilizzati nel processo di fabbricazione del principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio			
1. Riduzione del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio	1	1, 2, 3, 4	IA
2. Introduzione del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio		1, 2, 3	IB
3. Estensione del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio sulla base di un'estrapolazione o di una modellizzazione della stabilità non in conformità agli orientamenti pertinenti in materia di stabilità			II
4. Estensione del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio basata su dati in tempo reale non conformi a un protocollo di stabilità approvato o un'estensione basata sull'estrapolazione dei dati di stabilità conformemente agli orientamenti pertinenti in materia di stabilità		1, 3	IB
5. Estensione del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio basata su dati in tempo reale pienamente in linea con il protocollo di stabilità	2	1, 2, 3	IA
(b) Condizioni di stoccaggio			
1. Modifica per adottare condizioni di stoccaggio più restrittive	1, 3	1, 2, 3	IA
2. Modifica delle condizioni di stoccaggio		1, 2, 3	IB
(c) Modifica di un protocollo di stabilità approvato	1, 4	1, 4	IA

Q.I.d.1 Modifica del periodo di ripetizione della prova/del periodo di stoccaggio o delle condizioni di stoccaggio del principio attivo o dei prodotti intermedi utilizzati nel processo di fabbricazione del principio attivo biologico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevedibili sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.			
2. Gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente a un protocollo di stabilità attualmente approvato. I dati vengono trasmessi in tempo reale. Tutti i lotti soddisfano le specifiche predefinite in ogni momento. Non sono state rilevate tendenze impreviste.			
3. Lo stato fisico del principio attivo non è cambiato.			
4. Le modifiche non riguardano un ampliamento dei criteri di accettazione nei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza delle prove.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC). Deve contenere i risultati di adeguati studi di stabilità in tempo reale, condotti conformemente agli orientamenti pertinenti in materia di stabilità su tre lotti su scala pilota o su scala di produzione del principio attivo o del prodotto intermedio nel materiale di confezionamento autorizzato.			
2. Conferma che gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono mostrare che le specifiche approvate pertinenti sono ancora rispettate.			
3. Copia delle specifiche approvate del principio attivo (come allegato del modulo di domanda).			
4. Giustificazione delle modifiche proposte.			

Q.I.e) *Ulteriori strumenti normativi*

Q.I.e.1

Q.I.e.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo (<i>method operable design range</i>, MODR) o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Nuovo spazio di sviluppo per una o più operazioni unitarie nel processo di fabbricazione del principio attivo, compresi i controlli in corso di fabbricazione e/o le procedure analitiche risultanti		1, 2, 3	II
(b) Nuovo spazio di sviluppo per una procedura analitica per una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio e/o il principio attivo		1, 2, 3	IB
(c) Modifiche di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo e/o di una procedura analitica per una materia prima, un reagente o un prodotto intermedio oppure estensione di tale spazio e/o procedura		1, 2, 3	IB
Documentazione			
1. Lo spazio di sviluppo è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. Risultati di studi sui prodotti, sui procedimenti e sugli sviluppi analitici, compresi, se del caso, una valutazione dei rischi e studi a più variabili o la modellizzazione di processi, a seconda dei casi, da cui risulta, laddove pertinente, che il richiedente è giunto a una comprensione sistematica di come gli attributi materiali e i parametri di procedimento influiscono sugli attributi qualitativi essenziali del principio attivo.			

Q.I.e.1	Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo (<i>method operable design range</i>, MODR) o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
2.	Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabelle e/o sotto forma di equazione matematica, laddove pertinente, comprendente le variabili (attributi materiali e parametri di procedimento, a seconda dei casi) con i relativi intervalli e limiti proposti.			
3.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			

Q.I.e.2

Q.I.e.2	Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (<i>post approval change management protocol</i>, PACMP) relativo al principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			1, 2, 3	II
Documentazione				
1.	Descrizione particolareggiata della modifica proposta.			
2.	Protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione relativo al principio attivo.			
3.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			

Q.I.e.3

Q.I.e.3	Soppressione di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP) relativo al principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	1, 2	IA
Condizioni				
1. La soppressione del protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione relativo al principio attivo non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati che non rispettano le specifiche durante l'attuazione della modifica o delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nel fascicolo.				
Documentazione				
1. Giustificazione della soppressione proposta.				
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).				

Q.I.e.4

Q.I.e.4	Modifiche di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifiche maggiori di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione			II
(b)	Modifiche minori di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione che non alterano la strategia definita nel protocollo		1	IB
Documentazione				
1.	Dichiarazione attestante che le modifiche non alterano la strategia globale definita nel protocollo e non sono più ampie del protocollo attualmente approvato.			

Q.I.e.5

Q.I.e.5	Attuazione delle modifiche previste in un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Attuazione delle modifiche previste in un PACMP tramite notifica di tipo IA	1	1, 2, 3	IA
(b)	Attuazione delle modifiche previste in un PACMP tramite notifica di tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(c)	Attuazione delle modifiche previste in un PACMP tramite notifica di tipo IB		1, 2, 3, 4	IB

Condizioni

1. La modifica proposta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e deve dunque essere notificata entro 12 mesi dalla sua attuazione.
2. La modifica proposta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e deve dunque essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.

Documentazione

1. Riferimento al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione.
2. Dichiarazione attestante che la modifica è conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo (*).
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).
4. Risultati degli studi realizzati in conformità del protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione.

(*) nel caso in cui i criteri di accettazione e/o altre condizioni del protocollo non siano soddisfatti, la modifica non può essere attuata come variazione di questa categoria e dovrebbe invece essere presentata come variazione della categoria applicabile senza PACMP.

Q.I.e.6

Q.I.e.6	Introduzione di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM – <i>product lifecycle management</i>) relativo al principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			1, 2, 3	II

Documentazione

1. Il contenuto del documento di gestione del ciclo di vita del prodotto è stato elaborato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. I risultati di studi sui prodotti, sui procedimenti e sugli sviluppi analitici (ad esempio interazione dei differenti parametri, compresi la valutazione dei rischi e gli studi a più variabili, a seconda dei casi) da cui risulta, se del caso, che il richiedente è giunto a una comprensione sistematica di come gli attributi materiali e i parametri di procedimento influiscono sugli attributi qualitativi essenziali del principio attivo.
2. Il documento di gestione del ciclo di vita del prodotto comprende una descrizione degli attributi materiali, degli attributi qualitativi e dei parametri di processo (o dei parametri di procedura analitica), dei relativi limiti e intervalli proposti e delle future categorie di comunicazione delle variazioni, in formato tabulare.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.I.e.7

Q.I.e.7	Modifiche relative al principio attivo in linea con un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) approvato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica maggiore del principio attivo in linea con un PLCM approvato		1, 2, 3	II
(b)	Modifica minore del principio attivo in linea con un PLCM approvato	1	1, 2, 3	IA
(c)	Modifica minore del principio attivo in linea con un PLCM approvato	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d)	Modifica minore del principio attivo in linea con un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come variazione di tipo IA da notificare entro 12 mesi dall'attuazione.
2. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come variazione di tipo IA da notificare immediatamente in seguito all'attuazione.

Documentazione

1. Una sintesi e una giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, che descriva chiaramente la situazione attuale e proposta e i documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con modifiche delle sezioni pertinenti.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.I.e.8

Q.I.e.8	Modifiche di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) approvato relativo al principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifiche maggiori di un PLCM approvato			II
(b)	Modifiche minori di un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Documentazione

1. Una sintesi e una giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, che descriva chiaramente la situazione attuale e proposta e i documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con modifiche delle sezioni pertinenti.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II. Prodotto finito

Q.II.a) *Descrizione e composizione*

Q.II.a.1

Q.II.a.1 Modifica o aggiunta di impressioni, rilievi o altre marcature compresa l'aggiunta o la modifica di inchiostri usati per marcare il medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifiche di impressioni, rilievi o altre marcature	1, 2, 3, 4	1	IA _{IN}
(b) Modifiche di linee d'incisione concepite per una divisione in dosi uguali		1, 2	IB
Condizioni			
1. Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e alla scadenza rimangono invariate (ad eccezione dell'aspetto).			
2. Qualunque inchiostro deve essere conforme alle disposizioni pertinenti della legislazione farmaceutica.			
3. Le linee d'incisione non sono concepite per una divisione in dosi uguali.			
4. Qualsiasi marcatura del medicinale utilizzata per differenziare i dosaggi non deve essere completamente soppressa.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), compreso uno schema particolareggiato o una descrizione scritta dell'aspetto attuale e del nuovo aspetto, nonché informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.			
2. Risultati delle prove pertinenti conformemente alla farmacopea europea da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.			

Q.II.a.2

Q.II.a.2 Modifica nella forma o nelle dimensioni della forma farmaceutica	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Compresse a rilascio immediato, capsule, supposte e ovuli	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
(b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato e compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali		1, 2, 3, 4	IB
(c) Aggiunta di un nuovo kit per preparazione radiofarmaceutica con un diverso volume di riempimento			II
Condizioni			
1. Se opportuno, il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto è paragonabile al vecchio. Per i medicinali a base di erbe, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è paragonabile al vecchio.			
2. Le specifiche sul rilascio e sulla scadenza del prodotto sono rimaste invariate (ad eccezione delle specifiche sulla forma o sulle dimensioni).			
3. La composizione qualitativa o quantitativa e la massa media rimangono immutate.			
4. La modifica non riguarda le compresse incise destinate ad essere divise in dosi uguali.			

Q.II.a.2 Modifica nella forma o nelle dimensioni della forma farmaceutica		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), compreso uno schema particolareggiato della situazione attuale e della situazione proposta, nonché informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.			
2.	Dati comparativi sulla dissoluzione per almeno un lotto su scala pilota delle dimensioni attuali e proposte (nessuna differenza significativa riguardante la comparabilità; cfr. pertinente Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza). Per i medicinali a base di erbe, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.			
3.	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alla pertinente Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza.			
4.	Risultati delle prove pertinenti conformemente alla farmacopea europea da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.			
Nota: per Q.II.a.2.c si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica apportata al «dosaggio» del prodotto finito richiede la presentazione di una domanda di estensione.				

Q.II.a.3

Q.II.a.3 Modifica della composizione (eccipienti) del prodotto finito		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica del sistema di aromatizzazione o di colorazione			
1.	Aggiunta, soppressione o sostituzione	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA _{IN}
2.	Aumento o riduzione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b)	Altri eccipienti			
1.	Eventuali adattamenti di scarsa rilevanza della composizione quantitativa del prodotto finito per quanto riguarda gli eccipienti	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2.	Modifiche qualitative o quantitative di uno o più eccipienti che possono avere un impatto significativo sulla sicurezza, sulla qualità o sull'efficacia del prodotto finito (ad esempio eccipienti biologici o un nuovo eccipiente che include l'uso di materiali di origine umana o animale per i quali è richiesta una valutazione dei dati sulla sicurezza virale o del rischio di TSE)			II
3.	Modifica sostenuta da uno studio sulla bioequivalenza			II
4.	Sostituzione dell'eccipiente o degli eccipienti con eccipienti comparabili aventi le stesse caratteristiche funzionali		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condizioni				
1.	Non vi sono modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).			

Q.II.a.3 Modifica della composizione (eccipienti) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
2. Gli adattamenti di scarsa rilevanza della formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite uno o più eccipienti che al momento rappresentano una frazione importante della formulazione del prodotto finito.			
3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate solo per quanto riguarda l'aspetto/l'odore/il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova d'identificazione.			
4. Gli studi di stabilità sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti) e i relativi parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione; il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi (al momento dell'attuazione per i tipi IA e al momento della notifica per i tipi IB) e il profilo di stabilità è simile alla situazione attualmente registrata. Il richiedente garantisce che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.			
5. Qualsiasi nuovo componente proposto deve essere conforme alla pertinente legislazione dell'Unione (ad esempio il regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾ e il regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione ⁽²⁾ relativi agli additivi alimentari e il regolamento (CE) n. 1334/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾ per gli aromi).			
6. I nuovi componenti non devono contenere sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione della sicurezza virale o della conformità alla <i>Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario</i> .			
7. Se del caso, la modifica non incide sulla differenziazione tra i dosaggi e non ha un impatto negativo sull'accettabilità del gusto per le formulazioni pediatriche.			
8. Il profilo di dissoluzione del nuovo medicinale stabilito sulla base di almeno due lotti su scala pilota è paragonabile al vecchio (non vi sono differenze significative in termini di comparabilità; cfr. pertinente Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza). Per i medicinali a base di erbe, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è paragonabile al vecchio.			
9. La modifica non è la conseguenza di problemi di stabilità e/o non comporta rischi potenziali per la sicurezza, ad esempio differenziazione tra dosaggi.			
10. Il prodotto interessato non è un prodotto finito biologico.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC) e informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.			
2. Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i necessari dati minimi soddisfacenti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'attuazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre garantire che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
3. I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			

Q.II.a.3 Modifica della composizione (eccipienti) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. In alternativa, un certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea per qualunque nuovo componente di origine animale a rischio TSE oppure, ove applicabile, prove documentali che la fonte specifica di materiale a rischio TSE è stata precedentemente valutata dall'autorità competente ed è risultata conforme all'attuale <i>Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario</i>. Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuno di tali materiali: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo. Per la procedura centralizzata, queste informazioni devono essere incluse nella tabella A TSE aggiornata (ed eventualmente nella tabella B).			
5. Dati da cui risulta che il nuovo eccipiente non interferisce con le procedure analitiche delle specifiche del prodotto finito, se opportuno.			
6. La giustificazione della modifica o della scelta degli eccipienti ecc. deve essere fornita mediante dati relativi allo sviluppo farmaceutico (compresi, se del caso, aspetti inerenti alla stabilità e alla preservazione antimicrobica).			
7. Per le forme di dosaggio solide, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per almeno due lotti su scala pilota del prodotto finito nella composizione nuova e vecchia. Per i medicinali a base di erbe, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.			
8. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza.			
(¹) Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli additivi alimentari (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).			
(²) Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).			
(³) Regolamento (CE) n. 1334/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati negli e sugli alimenti e che modifica il regolamento (CEE) n. 1601/91 del Consiglio, i regolamenti (CE) n. 2232/96 e (CE) n. 110/2008 e la direttiva 2000/13/CE (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 34, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj).			

Q.II.a.4

Q.II.a.4 Modifica del peso dello strato di copertura delle forme di dosaggio orale o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Forme farmaceutiche solide per uso orale	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Forme farmaceutiche gastroresistenti in cui lo strato di copertura o l'involucro delle capsule è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio		1, 3, 4, 5, 6	IB
(c) Forme farmaceutiche a rilascio modificato o prolungato, per le quali lo strato di copertura o l'involucro delle capsule è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio			II
Condizioni			
1. Il profilo di dissoluzione del nuovo medicinale stabilito sulla base di almeno due lotti su scala pilota è paragonabile al vecchio. Per i medicinali a base di erbe, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è paragonabile al vecchio.			
2. Lo strato di copertura non è un fattore determinante per il meccanismo di rilascio o per il controllo di altri attributi di qualità.			
3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni, ove applicabile.			

Q.II.a.4 Modifica del peso dello strato di copertura delle forme di dosaggio orale o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. Gli studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti applicabili hanno avuto inizio con almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione; il richiedente dispone, al momento dell'attuazione, di dati soddisfacenti sulla stabilità per un periodo non inferiore a tre mesi e viene data garanzia che gli studi saranno portati a termine. I dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).
2. Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i necessari dati minimi soddisfacenti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'attuazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre garantire che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto. Devono inoltre essere effettuate, ove necessario, prove di fotostabilità.
3. I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
4. Dati comparativi di analisi dei lotti e dati comparativi sul profilo di dissoluzione per almeno due lotti su scala pilota del prodotto finito nella formulazione attuale e proposta. Per i medicinali a base di erbe per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, devono essere forniti dati comparativi sulla disgregazione.
5. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza.
6. Dichiarazione attestante che le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni.

Q.II.a.5

Q.II.a.5 Modifica nella concentrazione di un prodotto monodose per uso parenterale, utilizzazione totale, quando la quantità di principio attivo per dose unitaria (vale a dire il dosaggio) rimane la stessa	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

Q.II.a.6

Q.II.a.6 Soppressione del contenitore con solvente/diluente dalla confezione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	IB
Documentazione			
1. Giustificazione della soppressione, compresa una dichiarazione sui metodi alternativi per ottenere il solvente/diluente secondo quanto richiesto per un utilizzo sicuro ed efficace del prodotto finito.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

Q.II.b) **Fabbricazione**

Q.II.b.1

Q.II.b.1	Modifica del sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito (eccetto per i siti di rilascio dei lotti e di prova di controllo dei lotti)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del confezionamento secondario	1, 2	1, 7	IA _{IN}
(b)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del confezionamento primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA _{IN}
(c)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile di qualsiasi operazione di fabbricazione del prodotto finito fabbricato mediante processi di fabbricazione nuovi o complessi			II
(d)	Aggiunta o sostituzione di un sito che richiede un'ispezione GMP iniziale o specifica per un prodotto			II
(e)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile di qualsiasi operazione di fabbricazione di un prodotto finito		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile dell'assemblaggio di un prodotto finito contenente un dispositivo medico che costituisce parte integrante di un medicinale		1, 2, 3, 4, 7	IB

Condizioni

- Un'ispezione soddisfacente è stata effettuata nel corso degli ultimi tre anni da un ispettorato di uno degli Stati membri dell'UE/del SEE o, per i siti ubicati in un paese che ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) sulle buone prassi di fabbricazione (GMP) o un altro accordo pertinente, dall'autorità di tale partner internazionale interessato.
- Il sito è debitamente autorizzato (a fabbricare la forma farmaceutica o il prodotto in questione).
- Il prodotto in questione non è un prodotto sterile.
- Ove pertinente, esiste un sistema di convalida o la convalida della fabbricazione nel nuovo sito è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore per almeno tre lotti su scala di produzione.

Documentazione

- Prova valida del fatto che il sito proposto è conforme alle GMP per le operazioni di fabbricazione e/o di prova in questione:
 - per un sito di fabbricazione ubicato nell'UE/nel SEE: copia dell'attuale autorizzazione di fabbricazione. È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP;
 - per un sito di un paese terzo in cui è in vigore un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) sulle GMP o un altro accordo pertinente tra il paese interessato e l'UE: una prova della conformità alle GMP rilasciata nel corso degli ultimi tre anni dalla pertinente autorità locale competente;
 - per un sito di un paese terzo nel quale non esiste un ARR o un accordo pertinente sulle GMP: un certificato GMP rilasciato nel corso degli ultimi tre anni da un'autorità internazionale pertinente di uno Stato membro del SEE. È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP.
- Ove opportuno, devono essere indicati i numeri dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida e devono essere presentati i dati di convalida o il protocollo di convalida (schema).
- Se del caso, copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione (come allegato del modulo di domanda).

Q.II.b.1 Modifica del sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito (eccetto per i siti di rilascio dei lotti e di prova di controllo dei lotti)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. Dati di analisi dei lotti concernenti un lotto su scala di produzione e due lotti su scala pilota in una simulazione del procedimento di produzione (o due lotti di produzione) e dati comparativi quanto meno sugli ultimi tre lotti del sito precedente. I dati sui lotti per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili su richiesta o dichiarati se i risultati non rispettano le specifiche (accompagnati dall'azione proposta). Dati di analisi dei lotti relativi a tre lotti (salvo giustificazione) del prodotto finito biologico, fabbricati dai fabbricanti/siti attuali e proposti.			
5. Per le formulazioni semisolide e liquide nelle quali il principio attivo è presente sotto forma non disciolta, dati di convalida appropriati, compresa l'immaginografia microscopica della ripartizione per dimensioni e della morfologia delle particelle o qualunque altra tecnica adeguata di diagnostica per immagini.			
6. (i) Se il nuovo sito di fabbricazione utilizza il principio attivo come materia prima, una dichiarazione da parte della persona qualificata presso il sito responsabile del rilascio dei lotti attestante che il principio attivo è fabbricato conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione per le materie prime adottati dall'Unione. (ii) Inoltre, se il nuovo sito di fabbricazione è ubicato nell'UE/nel SEE e utilizza il principio attivo come materia prima, una dichiarazione della persona qualificata presso il nuovo sito di fabbricazione attestante che il principio attivo è fabbricato conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione per le materie prime adottati dall'Unione.			
7. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
8. Se il sito di fabbricazione e il sito di confezionamento primario sono diversi, le condizioni di trasporto e di stoccaggio alla rinfusa devono essere precisate e convalidate.			

Note:

In caso di modifica di un sito di fabbricazione (o di aggiunta di un sito di fabbricazione) ubicato al di fuori dell'UE/del SEE in un paese che non ha firmato con l'UE un accordo di mutuo riconoscimento sulle GMP, si consiglia ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di consultare le pertinenti autorità competenti prima di presentare la notifica e di fornire informazioni su eventuali precedenti ispezioni UE/SEE negli ultimi 2-3 anni e/o eventuali ispezioni UE/SEE previste, comprese le date di ispezione, la categoria di prodotti oggetto dell'ispezione, l'autorità di sorveglianza e qualunque altra informazione pertinente. Ciò faciliterà l'organizzazione dell'eventuale ispezione delle GMP da parte di un servizio ispettivo di uno degli Stati membri.

Dichiarazioni della persona qualificata concernenti i principi attivi

I titolari dell'autorizzazione di fabbricazione sono obbligati a utilizzare come materie prime unicamente principi attivi che sono stati fabbricati conformemente alle GMP; ciascun titolare di un'autorizzazione di fabbricazione che utilizza il principio attivo come materia prima deve pertanto effettuare una dichiarazione in tal senso. Inoltre, dal momento che la responsabilità generale per ciascun lotto incombe alla PQ responsabile della certificazione dei lotti, è necessaria un'altra dichiarazione della PQ responsabile della certificazione dei lotti quando il rilascio dei lotti avviene in un sito diverso.

In molti casi è coinvolto un solo titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, per cui sarà richiesta una sola dichiarazione. Quando sono però coinvolti più titolari dell'autorizzazione di fabbricazione, si può accettare un'unica dichiarazione firmata da una sola PQ anziché più dichiarazioni. Tale possibilità è accettata a condizione che:

si precisi chiaramente nella dichiarazione che essa è firmata a nome di tutte le PQ interessate;

le modalità si basino su un accordo tecnico così come descritto al capitolo 7 delle linee guida sulle GMP e la PQ incaricata di redigere la dichiarazione sia quella identificata nell'accordo come responsabile specifico della conformità del fabbricante o dei fabbricanti del principio attivo alle GMP. Nota: tali accordi sono soggetti all'ispezione delle autorità competenti;

si ricorda ai richiedenti che il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione deve disporre di una persona qualificata conformemente all'articolo 41 della direttiva 2001/83/CE e che tale persona qualificata deve essere situata all'interno dell'UE/del SEE. Non sono pertanto accettabili le dichiarazioni di persone impiegate dai fabbricanti nei paesi terzi, compresi i paesi partner che hanno firmato un ARR.

Conformemente all'articolo 46 bis della direttiva 2001/83/CE, la fabbricazione comprende la fabbricazione totale o parziale e l'importazione di un principio attivo utilizzato come materia prima, nonché le varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono la sua incorporazione in un prodotto finito, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore.

Non è richiesta una dichiarazione per il sangue o i componenti del sangue, che sono soggetti alle disposizioni della direttiva 2002/98/CE (Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE (GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/98/oj>)).

Q.II.b.2

Q.II.b.2 Modifica delle modalità di rilascio dei lotti e di prova di controllo dei lotti del prodotto finito		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Aggiunta o sostituzione di un sito di controllo dei lotti/prova che applica procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche per il prodotto finito	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
(b)	Aggiunta o sostituzione di un sito di controllo dei lotti/prova che applica una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un prodotto finito biologico		1, 4, 5	IB
(c)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile del rilascio dei lotti (certificazione della persona qualificata)			
1.	Esclusi il controllo dei lotti/le prove	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
2.	Compresi il controllo dei lotti/le prove che applicano procedure analitiche fisico-chimiche e/o microbiologiche per il prodotto finito	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
3.	Compresi il controllo dei lotti/le prove che applicano una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un prodotto finito biologico		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Condizioni

1.	Il fabbricante responsabile del rilascio dei lotti deve essere situato all'interno dell'UE/del SEE ed essere in possesso di un'autorizzazione di fabbricazione valida per le operazioni proposte rilasciata dalla pertinente autorità competente dello Stato membro dell'UE/del SEE. Rimane all'interno dell'UE/del SEE almeno un sito per il rilascio dei lotti che è in grado di certificare le prove cui è sottoposto il prodotto ai fini del rilascio dei lotti all'interno dell'UE/del SEE.
2.	Il sito è debitamente autorizzato.
3.	La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.
4.	Il trasferimento dei metodi dal vecchio al nuovo sito o a un nuovo laboratorio di prove è stato effettuato con successo.
5.	Rimane all'interno dell'UE/del SEE, o in un paese che ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) sulle GMP o un altro accordo pertinente il cui ambito di applicazione sia opportunamente concepito, almeno un sito di controllo dei lotti/prova che è in grado di effettuare prove sui prodotti ai fini del rilascio dei lotti all'interno dell'UE/del SEE.

Q.II.b.2 Modifica delle modalità di rilascio dei lotti e di prova di controllo dei lotti del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Documentazione			
1. Prova valida del fatto che il sito proposto è conforme alle buone prassi di fabbricazione (GMP – <i>Good Manufacturing Practices</i>) per le operazioni di fabbricazione e/o di prova in questione: — per un sito ubicato nell'UE/nel SEE: una copia dell'autorizzazione o delle autorizzazioni di fabbricazione oppure, se non esiste un'autorizzazione di fabbricazione, un certificato di conformità alle GMP rilasciato nel corso degli ultimi tre anni dalla pertinente autorità competente. È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP; — per un sito di un paese terzo in cui è in vigore un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) o un altro accordo pertinente sulle GMP tra il paese interessato e l'UE: una prova della conformità alle GMP rilasciata nel corso degli ultimi tre anni dalla pertinente autorità locale competente; — per un sito di un paese terzo nel quale non esiste un ARR o un accordo pertinente sulle GMP: un certificato GMP rilasciato nel corso degli ultimi tre anni da uno Stato membro dello Spazio economico europeo (SEE). È sufficiente un riferimento alla banca dati EudraGMP.			
2. Solo per la procedura centralizzata: il recapito della nuova persona da contattare nell'UE/nel SEE per difetti e richiami dei prodotti, ove applicabile.			
3. Una dichiarazione della persona qualificata (PQ) responsabile della certificazione dei lotti attestante che il fabbricante o i fabbricanti del principio attivo menzionati nell'autorizzazione all'immissione in commercio agiscono conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione delle materie prime. In talune circostanze può essere accettabile una sola dichiarazione (cfr. nota per la variazione Q.II.b.1).			
4. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), a seconda dei casi.			
5. I protocolli di trasferimento delle procedure analitiche conformemente all'Eudralex Volume 4, capitolo 6, articolo 6.39 (che predefiniscono i criteri di accettazione), dal vecchio sito al nuovo sito (o a un nuovo laboratorio di prova).			
6. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

Q.II.b.3

Q.II.b.3 Modifica nel processo di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica minore del processo di fabbricazione	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
(b) Modifica maggiore del processo di fabbricazione del prodotto finito che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto finito			II
(c) Introduzione di un metodo di sterilizzazione terminale non standard			II
(d) Introduzione o modifica di un sovradosaggio utilizzato per il principio attivo			II
(e) Modifica dell' <i>holding time</i> e/o delle condizioni di stoccaggio di un prodotto intermedio o sfuso utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito		1, 6, 10	IB

Q.II.b.3	Modifica nel processo di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni				
1.	Nessuna modifica del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche.			
2.	La modifica riguarda le forme farmaceutiche orali a rilascio immediato o le soluzioni non sterili oppure la modifica riguarda un parametro o parametri di procedimento non critici, ossia parametri di procedimento che, nell'ambito di una precedente valutazione da parte dell'autorità competente, sono stati giudicati innocui per la qualità del prodotto finito (indipendentemente dal tipo di prodotto e/o dalla forma di dosaggio).			
3.	Il principio di fabbricazione comprendente le diverse fasi di fabbricazione rimane lo stesso (ad esempio il trattamento delle sostanze intermedie, e non vi è alcuna modifica dei solventi di fabbricazione utilizzati nel procedimento).			
4.	Il procedimento al momento registrato deve essere verificato mediante controlli in corso di fabbricazione e non è richiesta alcuna modifica (ampliamento o soppressione dei limiti) di questi controlli.			
5.	Le specifiche del prodotto finito o delle sostanze intermedie rimangono immutate.			
6.	Il nuovo procedimento deve generare un prodotto identico per tutti gli aspetti collegati alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.			
7.	Gli opportuni studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti pertinenti sono stati avviati in almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione. Il richiedente garantisce che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
8.	La modifica non è il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), compreso un confronto diretto tra il procedimento attuale e il nuovo procedimento.			
2.	Per i medicinali semisolidi e liquidi nei quali il principio attivo è presentato sotto forma non disciolta: l'opportuna convalida della modifica, compresa l'immaginografia microscopica delle particelle al fine di verificare le modifiche visibili nella morfologia; dati comparativi sulla ripartizione per dimensioni mediante un metodo appropriato.			
3.	Per le forme di dosaggio solide: dati sul profilo di dissoluzione di un lotto di produzione rappresentativo e dati comparativi relativi ad almeno tre lotti realizzati secondo il procedimento precedente; i dati per i due lotti di produzione interi successivi devono essere disponibili su richiesta o dichiarati in caso di specifiche differenti (accompagnati dall'azione proposta). Per i medicinali a base di erbe, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.			
4.	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente alla pertinente Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza.			
5.	Per le modifiche al parametro o ai parametri di procedimento che sono stati giudicati innocui per la qualità del prodotto finito, una dichiarazione in tal senso formulata nel contesto della valutazione dei rischi precedentemente approvata.			
6.	Copia delle specifiche approvate sul rilascio e sulla durata di conservazione (come allegato del modulo di domanda).			
7.	Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) concernenti almeno due lotti fabbricati secondo il procedimento attualmente approvato e secondo il procedimento proposto.			

Q.II.b.3 Modifica nel processo di fabbricazione del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato per la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
8. Dichiarazione attestante che sono stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni ICH, a seconda dei casi, (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e che i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati in almeno un lotto su scala pilota o su scala industriale. Il richiedente garantisce che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
9. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attestante che è stata effettuata una valutazione della fase o delle fasi di fabbricazione in questione e che la modifica minore non influisce sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito.			
10. Dati per convalidare la modifica proposta dell' <i>holding time</i> e/o delle condizioni di stoccaggio del prodotto intermedio o sfuso (almeno due lotti su scala pilota o su scala commerciale). Occorre descrivere la composizione del contenitore del prodotto intermedio o sfuso e indicarne le specifiche. Se vengono forniti lotti su scala pilota, un impegno a verificare tali dati su lotti su scala commerciale. Dichiarazione attestante che la durata di conservazione del prodotto finito è fissata conformemente alla <i>Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form</i> o è altrimenti giustificata.			

Q.II.b.4

Q.II.b.4 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Sino a 10 volte superiore alla dimensione inizialmente approvata del lotto	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
(b) Sino a 10 volte inferiore	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
(c) La modifica richiede la valutazione della comparabilità di un prodotto finito biologico oppure la modifica della dimensione dei lotti richiede un nuovo studio sulla bioequivalenza			II
(d) La modifica riguarda tutte le altre forme farmaceutiche fabbricate secondo procedimenti di fabbricazione nuovi o complessi			II
(e) Più di 10 volte superiore/inferiore alla dimensione inizialmente approvata del lotto		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f) La scala per un prodotto finito biologico è aumentata/diminuita senza modifica del procedimento (ad esempio duplicazione di una linea)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condizioni			
1. La modifica non riguarda la riproducibilità e/o l'omogeneità del medicinale.			
2. La modifica riguarda le forme farmaceutiche orali a rilascio immediato o le soluzioni non sterili.			
3. Eventuali modifiche del metodo di fabbricazione e/o dei controlli in corso di fabbricazione devono risultare unicamente da una modifica della dimensione del lotto, ad esempio dall'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse.			
4. Esiste un sistema di convalida o la convalida della fabbricazione è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore per almeno tre lotti nella nuova dimensione proposta secondo gli orientamenti applicabili.			

Q.II.b.4 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
5. Il prodotto interessato non è un prodotto finito biologico.			
6. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.			
7. La dimensione del lotto non è più di 10 volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o a seguito di una modifica successiva non approvata come variazione di tipo IA.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) concernenti almeno due lotti di produzione fabbricati secondo la dimensione attualmente approvata e secondo la dimensione proposta. I dati di analisi dei lotti relativi a tre lotti (salvo giustificazione) per il prodotto finito biologico devono essere disponibili per la dimensione del lotto proposto.			
3. Ove opportuno devono essere indicati il numero dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida o deve essere presentato il protocollo di convalida (schema).			
4. Devono essere presentati i risultati della convalida.			
5. I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi; la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
6. Per i prodotti finiti biologici: una giustificazione del fatto che non è necessaria una valutazione di comparabilità.			

Q.II.b.5

Q.II.b.5 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifiche minori dei limiti dei controlli in corso di fabbricazione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Aggiunta di nuovi controlli in corso di fabbricazione e limiti con indicazione della procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione non significativo od obsoleto	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
(d) Soppressione di un controllo in corso di fabbricazione che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
(e) Estensione dei limiti approvati per i controlli in corso di fabbricazione che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
(f) Modifica di una procedura analitica per un controllo in corso di fabbricazione	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
(g) Sostituzione di un controllo in corso di fabbricazione con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 5	IB

Q.II.b.5 Modifica dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1. La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i controlli in corso di fabbricazione (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).			
2. La modifica non è il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione o né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità, ad esempio nuove impurezze non qualificate rilevate o una modifica dei limiti di impurezza totali.			
3. Le eventuali modifiche devono rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.			
4. La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche apportate alla procedura sono minori (ad esempio, potrebbe essere consentita una modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
5. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6. La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
7. Il controllo in corso di fabbricazione non riguarda il controllo di un attributo essenziale, quale, ad esempio: — dosaggio; — purezza; — impurezze (fatta eccezione nel caso in cui un solvente non sia più utilizzato nella fabbricazione); — una caratteristica fisica critica (ad esempio: dimensione delle particelle, densità reale o apparente); — prove di identità (a meno che non sia già presente un controllo alternativo adeguato); — controlli microbiologici (a meno che non siano richiesti per una particolare forma di dosaggio).			
8. Sono stati realizzati opportuni studi conformemente agli orientamenti applicabili al fine di dimostrare che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.			
9. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa dei controlli in corso di fabbricazione e dei limiti attuali e proposti.			
3. Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4. Dati di analisi dei lotti relativi a due lotti di produzione del prodotto finito per tutti gli attributi di specifica.			
5. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il controllo in corso di fabbricazione non è significativo o è obsoleto.			
6. Giustificazione dei nuovi controlli in corso di fabbricazione e dei nuovi limiti.			
7. Risultati di studi comparativi o risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			

Q.II.c) *Controllo degli eccipienti*

Q.II.c.1

Q.II.c.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un eccipiente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica che rientra nel contesto dei criteri di accettazione di cui alle specifiche approvati	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica alla specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o obsoleto	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
(d) Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche approvati			II
(e) Soppressione di un attributo di specifica che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
(f) Modifica della specifica di un eccipiente da una farmacopea interna a una farmacopea non ufficiale/farmacopea di un paese terzo laddove non esista una monografia nella farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(g) Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 7	IB
Condizioni			
1. La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i criteri di accettazione di cui alle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).			
2. La modifica non è il risultato di eventi imprevedibili sopraggiunti nel corso della fabbricazione né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità, ad esempio nuova impurezza non qualificata; modifica dei limiti di impurezza totali.			
3. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove ridondanti relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
4. La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche di tale procedura sono di portata limitata.			
5. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6. La modifica non riguarda un'impurezza genotossica.			
7. L'attributo di specifica non riguarda il controllo di un attributo essenziale, quale, ad esempio: — dosaggio; — purezza; — impurezze (fatta eccezione nel caso in cui un solvente non sia più utilizzato nella fabbricazione dell'eccipiente); — una caratteristica fisica critica (ad esempio: dimensione delle particelle, densità reale o apparente); — prove di identità (a meno che non sia già presente un controllo alternativo adeguato); — tenore di acqua; — controlli microbiologici (a meno che non siano richiesti per una particolare forma di dosaggio).			

Q.II.c.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione di un eccipiente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Documentazione			
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).		
2.	Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.		
3.	Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.		
4.	Dati di analisi dei lotti concernenti due lotti di produzione dell'eccipiente per tutti gli attributi di specifica [tre lotti di produzione (salvo giustificazione) per eccipienti biologici o eccipienti nuovi].		
5.	Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale Nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza, se del caso.		
6.	Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che l'attributo non è significativo o è obsoleto.		
7.	Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.		

Q.II.c.2

Q.II.c.2 Modifica della procedura analitica di un eccipiente		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica minore di una procedura analitica già approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Soppressione di una procedura analitica quando è già autorizzata una procedura analitica alternativa	4	1	IA
(c)	Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un eccipiente			II
(d)	Altre modifiche di una procedura analitica (comprese sostituzioni o aggiunte)		1, 2	IB
Condizioni				
1.	Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.			
2.	I limiti di impurezza totali non sono stati modificati; non è stata rilevata alcuna nuova impurezza non qualificata.			
3.	Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
4.	Per l'attributo di specifica è già autorizzata una procedura analitica alternativa.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), comprese una descrizione del metodo analitico, una sintesi dei dati di convalida, le specifiche rivedute.			
2.	Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			

Q.II.c.3

Q.II.c.3 Modifica dell'origine di un eccipiente o di un reagente soggetto a rischio di TSE, utilizzato nella fabbricazione di un principio attivo o di un prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica dell'origine di un eccipiente o di un reagente da materiale a rischio di TSE a materiale di origine vegetale o sintetica	1	1, 2, 3	IA
(b) Modifica dell'origine di un eccipiente o reagente che è improbabile presenti alcun rischio di contaminazione da TSE	1, 2	1, 3	IA
(c) Modifica dell'origine di una sostanza soggetta a rischio di TSE o introduzione di una sostanza soggetta a rischio di TSE non coperta da un certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea relativamente al rischio di TSE.			II

Condizioni

1. Le specifiche relative al rilascio dell'eccipiente o del prodotto finito e alla scadenza sono le stesse.
2. Occorre garantire il rispetto delle condizioni formulate nella *Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario*.

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).
2. Dichiarazione del fabbricante o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attestante che il prodotto è puramente di origine vegetale o sintetica.
3. Conferma dell'equivalenza dei prodotti e del fatto che non vi è alcuna incidenza sulla qualità del prodotto finito.

Q.II.c.4

Q.II.c.4 Modifica della sintesi, della fabbricazione o del recupero di un eccipiente (laddove descritto nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica minore nel contesto della sintesi, della fabbricazione o del recupero di un eccipiente	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Modifica riguardante il sito di fabbricazione, la sintesi, la fabbricazione o il recupero dell'eccipiente che può incidere sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito			II
(c) Soppressione di un processo di fabbricazione di un eccipiente	4, 5	1	IA
(d) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della fabbricazione di un eccipiente o delle prove relative a quest'ultimo, se è necessaria la descrizione nel fascicolo		1, 2	IB

Condizioni

1. Il procedimento di sintesi/il processo di fabbricazione e le specifiche sono identici e non vi sono modifiche del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze (ad esclusione dei solventi residui, purché siano controllati conformemente ai limiti ICH) o delle proprietà fisico-chimiche.
2. I coadiuvanti sono esclusi.

Q.II.c.4 Modifica della sintesi, della fabbricazione o del recupero di un eccipiente (laddove descritto nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3. L'eccipiente non è una sostanza biologica.			
4. La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
5. Deve rimanere almeno un processo di fabbricazione, come precedentemente autorizzato.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Dati di analisi dei lotti (in formato tabulare comparativo) concernenti almeno due lotti (scala pilota minima) [o tre lotti di produzione (salvo giustificazione) per gli eccipienti biologici] dell'eccipiente fabbricato secondo il procedimento attuale e quello proposto, o dal fabbricante attuale e da quello proposto, a seconda dei casi.			
3. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno due lotti (scala pilota minima). Per i medicinali a base di erbe, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.			
4. Copia delle specifiche approvate e, se del caso, delle nuove specifiche dell'eccipiente (come allegato del modulo di domanda).			

Q.II.d) *Controllo del prodotto finito*

Q.II.d.1

Q.II.d.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica che rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Modifica che rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche per i prodotti finiti soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo	1, 2, 4	1, 2	IA _{IN}
(c) Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con indicazione della procedura analitica e dei criteri di accettazione corrispondenti	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d) Soppressione di un attributo di specifica non significativo od obsoleto (ad esempio soppressione dell'aroma e del sapore o prova di identificazione per un materiale colorante o aromatizzante)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
(e) Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche del prodotto finito			II
(f) Soppressione di un attributo di specifica che può avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
(g) Aggiornamento del fascicolo al fine di conformarsi alle disposizioni di una monografia generale aggiornata della farmacopea europea (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA _{IN}
(h) Introduzione del metodo PhEur 2.9.40 sull'uniformità delle unità di dosaggio al posto del metodo al momento registrato, ossia PhEur 2.9.5 (uniformità di massa) o PhEur 2.9.6 (uniformità di contenuto)	1, 2, 8	1, 2, 4	IA

Q.II.d.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del prodotto finito		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(i)	Modifica delle prove relative all'attributo di specifica, da prove routinarie a <i>skip testing</i> /prove periodiche e viceversa		1, 2, 7	IB
(j)	Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condizioni				
1.	La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, a rivedere i criteri di accettazione di cui alle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II), a meno che i documenti giustificativi non siano già stati valutati e approvati nell'ambito di una procedura diversa.			
2.	La modifica non è il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità, ad esempio nuova impurezza non qualificata; modifica dei criteri di accettazione dell'impurezza totale.			
3.	La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
4.	La procedura analitica rimane la stessa.			
5.	L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6.	La modifica non riguarda eventuali impurezze (anche genotossiche) o la dissoluzione.			
7.	L'attributo di specifica o la proposta di forma di dosaggio specifica non riguarda un attributo critico, ad esempio: — identità; — dosaggio; — purezza; — impurezze (fatta eccezione nel caso in cui un solvente non sia utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito); — caratteristiche fisiche critiche (ad esempio: durezza o friabilità per le compresse non rivestite, dimensioni); — una prova necessaria per una particolare forma di dosaggio, secondo le indicazioni generali della farmacopea europea; — eventuali richieste di modificare la frequenza delle prove.			
8.	Il controllo proposto è pienamente in linea con la tabella 2.9.40.-1 di cui alla monografia della farmacopea europea 2.9.40, e non propone in alternativa di sottoporre a prova l'uniformità delle unità di dosaggio in base alla variazione di massa anziché all'uniformità di contenuto, quando quest'ultima è specificata nella tabella 2.9.40.-1.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2.	Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.			
3.	Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4.	Dati di analisi dei lotti concernenti due lotti di produzione [tre lotti di produzione (salvo giustificazione) per i lotti biologici] del prodotto finito per tutti gli attributi di specifica.			
5.	Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che l'attributo non è significativo o è obsoleto.			
6.	Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.			

Q.II.d.1 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
--	--------------------------	----------------------	-------------------

8. Giustificazione del titolare per la modifica della prova dell'attributo di specifica.

Una modifica da prove routinarie a *skip testing*/prove periodiche è giustificata quando il processo di fabbricazione è sotto controllo e corroborato da una quantità sufficiente di dati storici conformi alla specifica.

Una modifica da *skip testing*/prove periodiche a prove routinarie deve essere corroborata da dati analitici che dimostrino il mancato rispetto dei criteri di accettazione approvati per la specifica sottoposta a prova.

(*) *Nota:*
non è necessario notificare alle autorità competenti un aggiornamento generale di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro qualora venga fatto riferimento alla «versione attuale» della farmacopea europea nel fascicolo di un medicinale finito autorizzato. Questa variazione si applica pertanto ai casi in cui il fascicolo tecnico non contiene nessun riferimento all'aggiornamento della monografia della farmacopea e la variazione viene attuata per fare riferimento alla versione aggiornata.

Q.II.d.2

Q.II.d.2 Modifica della procedura analitica del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica minore di una procedura analitica già approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Soppressione di una procedura analitica quando è già autorizzata una procedura alternativa	4	1	IA
(c) Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura analitica biologica/immunologica/immunochimica per un prodotto finito			II
(d) Altra modifica di una procedura analitica per un prodotto finito (comprese sostituzioni o aggiunte)		1, 2	IB
(e) Aggiornamento della procedura analitica per renderla conforme alla monografia generale aggiornata della farmacopea europea	2, 3, 5, 6	1	IA
(f) Modifica per rispecchiare la conformità rispetto alla farmacopea europea ed eliminare il riferimento alla procedura analitica interna e al numero di procedura analitica obsoleti	2, 3, 5, 6	1	IA

Condizioni

1. Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente alla procedura precedente.
2. I limiti di impurezza totali non sono stati modificati; non è stata rilevata alcuna nuova impurezza non qualificata.
3. Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4. Per l'attributo di specifica è già autorizzata una procedura analitica alternativa.
5. La procedura analitica registrata fa già riferimento alla monografia generale della farmacopea europea e le eventuali modifiche sono di natura minore e richiedono un aggiornamento del fascicolo tecnico.

Q.II.d.2 Modifica della procedura analitica del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
6. La procedura analitica non è una procedura biologica/immunologica/immunochimica.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), comprese una descrizione del metodo analitico, una sintesi dei dati di convalida, le specifiche rivedute.			
2. Risultati comparativi della convalida (o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa) da cui emerge che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una procedura analitica nuova, fatto salvo il caso in cui tale procedura analitica nuova sia aggiunta come procedura alternativa a quella attuale.			

Q.II.d.3

Q.II.d.3 Variazioni relative alle prove per il rilascio in tempo reale nella fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Introduzione, sostituzione o modifica sostanziale di una procedura di prova per il rilascio in tempo reale			II
Nota: per le modifiche di uno standard o un preparato di riferimento interno per un prodotto finito biologico, fare riferimento alla categoria Q.I.b.3 Modifica di uno standard o un preparato di riferimento interno per un principio attivo biologico.			

Q.II.e) **Sistema di chiusura del contenitore**

Q.II.e.1

Q.II.e.1 Modifica del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica della composizione qualitativa o quantitativa del contenitore approvato.			
1. Forme farmaceutiche solide	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 5	IA
2. Forme farmaceutiche semisolidi e liquide non sterili		1, 2, 4, 5	IB
3. Prodotti finiti liquidi sterili			II
4. La modifica riguarda un confezionamento meno protettivo in caso di modifiche collegate alle condizioni di stoccaggio e/o alla riduzione della durata di conservazione			II
(b) Modifica del tipo di contenitore o aggiunta di un nuovo contenitore			
1. Forme farmaceutiche solide, semisolidi e liquide non sterili		1, 2, 4, 5	IB
2. Prodotti finiti sterili			II
(c) Soppressione di un contenitore			
Soppressione di un contenitore per confezionamento primario che non comporta la soppressione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica	4	1, 6	IA

Q.II.e.1 Modifica del confezionamento primario del prodotto finito		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni				
1.	La modifica riguarda unicamente lo stesso tipo di confezionamento/contenitore (ad esempio passaggio da un blister a un altro blister).			
2.	Per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento proposto deve essere almeno equivalente al materiale approvato.			
3.	Sono stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni ICH, i pertinenti parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e al momento dell'attuazione il richiedente dispone di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Tuttavia se il confezionamento proposto è più resistente di quello attuale, ad esempio un blister più spesso, la disponibilità di dati sulla stabilità per un periodo di tre mesi non è più richiesta. Gli studi devono essere portati a termine e i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
4.	La presentazione o le presentazioni restanti del medicinale devono essere adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.			
5.	Il prodotto finito non è un prodotto finito biologico.			
6.	Il prodotto finito non è sterile.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), incluse informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.			
2.	Dati appropriati sul nuovo confezionamento (dati comparativi sulla permeabilità, ad esempio per umidità, O ₂ CO ₂). Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste interazione avversa tra il contenuto e il materiale di confezionamento (ad esempio dati sulla migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e sulla perdita dei componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o della legislazione dell'UE sulle materie plastiche e gli oggetti a contatto con prodotti alimentari.			
3.	Una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, ove pertinente, che i necessari dati minimi soddisfacenti sulla stabilità erano a disposizione del richiedente al momento dell'attuazione e che non risultavano problemi dai dati disponibili. Occorre inoltre garantire che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
4.	I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.			
5.	Tabella comparativa delle specifiche del confezionamento primario attuale e di quello proposto, se del caso.			
6.	Dichiarazione attestante che le dimensioni del confezionamento restanti sono coerenti con il regime posologico e la durata del trattamento, e adatte alle istruzioni di dosaggio approvate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.			
Nota:	per Q.II.e.1.b si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica che dia luogo a una «nuova forma farmaceutica» richiede la presentazione di una domanda di estensione.			

Q.II.e.2

Q.II.e.2 Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura (confezionamento primario) di un prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Prodotti finiti non sterili	1, 2, 3	1, 3	IA
(b) Prodotti finiti sterili		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. Non vi sono modifiche della composizione qualitativa o quantitativa del contenitore.
2. La modifica non riguarda un elemento fondamentale del materiale di confezionamento che incide sulla somministrazione, sull'utilizzo, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.
3. In caso di modifica dello spazio libero (*headspace*) o del rapporto superficie/volume, devono essere stati avviati studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Viene data garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), compresi una descrizione, uno schema particolareggiato e la composizione del contenitore o del materiale di chiusura, nonché informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.
2. Sono stati effettuati studi di nuova convalida nel caso di prodotti sterili. All'occorrenza devono essere indicati i numeri dei lotti utilizzati negli studi di nuova convalida.
3. In caso di modifica dello spazio libero o del rapporto superficie/volume, una dichiarazione attestante che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) e, se del caso, che il richiedente disponeva, al momento dell'attuazione per una notifica di tipo IA e al momento della presentazione di una notifica di tipo IB, dei necessari dati minimi soddisfacenti sulla stabilità (dati di stabilità relativi ad almeno tre mesi per almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione) e che non risultavano problemi dai dati disponibili.
Occorre inoltre garantire che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.

Q.II.e.3

Q.II.e.3 Modifica di un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito (ad esempio colore della capsula di chiusura flip-off, codice colore degli anelli sulle fiale)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica che incide sulle informazioni sul prodotto	1	1	IA _{IN}
(b) Modifica che non incide sulle informazioni sul prodotto	1	1	IA

Q.II.e.3 Modifica di un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito (ad esempio colore della capsula di chiusura flip-off, codice colore degli anelli sulle fiale)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1. La modifica non riguarda un elemento del materiale di confezionamento che incide sulla somministrazione, sull'utilizzo, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), incluse informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.			

Q.II.e.4

Q.II.e.4 Modifica dell'attributo di specifica e/o dei criteri di accettazione del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica dei criteri di accettazione di cui alle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Aggiunta di un attributo di specifica alla specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
(c) Soppressione di un attributo di specifica non significativo o obsoleto	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
(d) Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB
Condizioni			
1. La modifica non è la conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti controlli documentali, a rivedere i criteri di accettazione di cui alle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).			
2. La modifica non è il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né è motivata da problemi di stabilità e non è dovuta a questioni di sicurezza o di qualità.			
3. Le eventuali modifiche devono rientrare nell'intervallo di valori previsto dai criteri di accettazione attualmente approvati.			
4. La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche di tale procedura sono di portata limitata.			
5. L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.			
6. La modifica non è legata a una revisione della strategia di controllo al fine di ridurre al minimo le prove relative a parametri e attributi (critici o non critici).			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.			
3. Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e, ove opportuno, sui dati di convalida.			
4. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo o è obsoleto.			
5. Giustificazione del nuovo attributo di specifica e dei criteri di accettazione.			

Q.II.e.5

Q.II.e.5 Modifica della procedura analitica per il confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica minore di una procedura analitica già approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Altre modifiche di una procedura analitica (comprese sostituzioni o aggiunte)	1, 3	1, 2	IA
(c) Soppressione di una procedura analitica quando è già autorizzata una procedura analitica alternativa	4	1	IA

Condizioni

1.	Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.
2.	Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
3.	L'eventuale nuova procedura analitica non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
4.	Per l'attributo di specifica è già autorizzata una procedura analitica alternativa.

Documentazione

1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), comprese una descrizione del metodo analitico e una sintesi dei dati di convalida.
2.	Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.

Q.II.e.6

Q.II.e.6 Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Introduzione di una nuova dimensione di confezione o modifica del numero di unità (ad esempio compresse, fiale ecc.) in una confezione			
1. Modifica che rientra nei limiti delle dimensioni di confezione attualmente approvate	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Modifica che non rientra nei limiti delle dimensioni di confezione al momento approvate		1, 2, 3	IB
(b) Soppressione di una o più dimensioni di confezione	3	1, 2	IA
(c) Modifica del peso/volume di riempimento di prodotti finiti sterili multidose (o monodose, utilizzo parziale) per uso parenterale			II
(d) Modifica del peso/volume di riempimento di medicinali multidose (o monodose, utilizzo parziale) per uso non parenterale		1, 2, 3	IB
(e) Aggiunta o modifica di una confezione calendario per una dimensione della confezione già registrata nel fascicolo	2	1	IA _{IN}

Q.II.e.6 Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1.	La nuova dimensione della confezione deve corrispondere alla posologia e alla durata di trattamento approvate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.		
2.	Il materiale di confezionamento primario rimane lo stesso.		
3.	La presentazione o le presentazioni restanti del medicinale devono essere adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.		
Documentazione			
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC), incluse informazioni aggiornate sul prodotto, a seconda dei casi.		
2.	Giustificazione della dimensione di confezione nuova/restante, da cui risulti che la dimensione nuova/restante è conforme al regime posologico e alla durata del trattamento approvati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.		
3.	Dichiarazione attestante che gli studi di stabilità saranno portati a termine conformemente agli orientamenti applicabili per i prodotti i cui parametri di stabilità rischiano di essere modificati. Dati da dichiarare unicamente se non rispettano le specifiche (accompagnati dall'azione proposta).		
Nota:	per Q.II.e.6.c e Q.II.e.6.d si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica apportata al «dosaggio» del prodotto finito richiede la presentazione di una domanda di estensione.		

Q.II.e.7

Q.II.e.7 Modifica del fabbricante, del processo di sterilizzazione o del fornitore degli elementi di confezionamento (se menzionati nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Aggiunta o sostituzione di un fabbricante o di un fornitore	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile della sterilizzazione di un elemento di confezionamento e/o modifica del processo di sterilizzazione		3, 4	IB
Condizioni			
1. Non viene soppresso nessun elemento di confezionamento.			
2. La composizione qualitativa e quantitativa degli elementi di confezionamento e le specifiche di progettazione rimangono le stesse.			
3. Le specifiche e la procedura analitica di controllo della qualità sono per lo meno equivalenti.			
4. Il metodo e le condizioni di sterilizzazione, se del caso, rimangono identici.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Se del caso, tabella comparativa delle specifiche attuali e delle specifiche proposte.			
3. Descrizione del metodo di sterilizzazione e del ciclo di sterilizzazione. La convalida del ciclo di sterilizzazione deve essere fornita se il ciclo di sterilizzazione non utilizza le condizioni di riferimento riportate nella farmacopea europea.			
4. Prove del fatto che la sterilizzazione è stata effettuata e convalidata conformemente alle GMP e/o alle pertinenti norme ISO, secondo il documento <i>Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container</i> .			

Q.II.e.8

Q.II.e.8 Modifica di un elemento di confezionamento secondario del prodotto finito (comprese sostituzioni, aggiunte o soppressioni), se menzionato nel fascicolo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2, 3, 4	1	IA
Condizioni			
1.	Il confezionamento secondario non ha un ruolo funzionale nella stabilità del prodotto finito o, se lo ha, non è meno protettivo di quello approvato.		
2.	L'elemento di confezionamento modificato deve essere adeguato allo stoccaggio del prodotto finito alle condizioni autorizzate.		
3.	La modifica non deve essere dovuta a carenze critiche del precedente elemento di confezionamento.		
4.	La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione o dello stoccaggio del prodotto finito.		
Documentazione			
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).		

Q.II.f) **Stabilità**

Q.II.f.1

Q.II.f.1 Modifica della durata di conservazione o delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Riduzione della durata di conservazione del prodotto finito			
1. Così come confezionato per la vendita	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Dopo la prima apertura	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
3. Dopo diluizione o ricostituzione	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(b) Estensione della durata di conservazione del prodotto finito			
1. Così come confezionato per la vendita (sulla base di dati in tempo reale, pienamente in linea con il protocollo di stabilità)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Dopo la prima apertura (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
3. Dopo diluizione o ricostituzione (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
4. Estensione della durata di conservazione del prodotto finito sulla base di un'extrapolazione o di una modellizzazione della stabilità non in conformità agli orientamenti pertinenti in materia di stabilità			II
5. Estensione della durata di conservazione del prodotto finito sulla base di un'extrapolazione di dati sulla stabilità conforme agli orientamenti pertinenti in materia di stabilità		1, 2, 3	IB

Q.II.f.1 Modifica della durata di conservazione o delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(c) Modifica delle condizioni di stoccaggio di un prodotto finito biologico			II
(d) Modifica delle condizioni di stoccaggio del prodotto finito o del prodotto diluito/ricostituito		1, 2, 3	IB
(e) Modifica di un protocollo di stabilità approvato del prodotto finito	1, 2	1, 4	IA

Condizioni

1.	La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevedibili sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità.
2.	La modifica non riguarda un ampliamento dei criteri di accettazione nei parametri analizzati, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza delle prove.
3.	Gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente a un protocollo di stabilità attualmente approvato. I dati vengono trasmessi in tempo reale. Tutti i lotti soddisfano le specifiche predefinite in ogni momento. Non sono state rilevate tendenze imprevedibili.
4.	Il prodotto non è un prodotto finito biologico o vegetale.
5.	Il prodotto è una compressa rivestita con film a rilascio immediato.
6.	Il prodotto non figura nell'elenco dell'Unione dei medicinali critici o nell'elenco nazionale analogo (se del caso).

Documentazione

1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC). In tale versione devono figurare i risultati degli studi di stabilità appropriati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili su almeno tre lotti su scala pilota (*) del prodotto finito nel materiale di confezionamento autorizzato e/o due lotti dopo la prima apertura o ricostituzione, a seconda dei casi. Occorrerà eventualmente includere i risultati di prove microbiologiche appropriate.
2.	Informazioni aggiornate sul prodotto.
3.	Copia della specifica approvata della scadenza del prodotto finito e, se del caso, delle specifiche concernenti il prodotto dopo la diluizione/ricostituzione o la prima apertura (come allegato del modulo di domanda).
4.	Giustificazione della modifica o delle modifiche proposte.

(*) I lotti su scala pilota possono essere accettati con l'impegno di verificare la durata di conservazione sui lotti su scala di produzione.

Q.II.g) Ulteriori strumenti normativi**Q.II.g.1**

Q.II.g.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Nuovo spazio di sviluppo per una o più operazioni unitarie nel processo di fabbricazione del prodotto finito, compresi i controlli in corso di fabbricazione e/o le procedure analitiche risultanti		1, 2, 3	II
(b) Nuovo spazio di sviluppo per una procedura analitica per un eccipiente, un prodotto intermedio e/o il prodotto finito		1, 2, 3	IB

Q.II.g.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(c) Modifiche di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito e/o di una procedura analitica per eccipienti o prodotti intermedi e/o il prodotto finito oppure estensione di tale spazio e/o procedura		1, 2, 3	IB

Documentazione

1.	Lo spazio di sviluppo è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. Risultati di studi sullo sviluppo dei prodotti e dei procedimenti (compresi, se del caso, una valutazione dei rischi e studi a più variabili) da cui risulti che il richiedente è giunto a una comprensione sistematica di come gli attributi materiali e i parametri di procedimento influiscono sugli attributi qualitativi essenziali del prodotto finito.
2.	Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabelle e/o sotto forma di equazione matematica, laddove pertinente, comprendente le variabili (attributi materiali e parametri di procedimento, a seconda dei casi) con i relativi intervalli e limiti proposti.
3.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.g.2

Q.II.g.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP) relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3	II

Documentazione

1.	Descrizione particolareggiata della modifica proposta.
2.	Protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione relativo al prodotto finito.
3.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.g.3

Q.II.g.3 Soppressione di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP) relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA

Condizioni

1.	La soppressione del protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione relativo al prodotto finito non è la conseguenza di eventi imprevisti né di risultati che non rispettano le specifiche durante l'attuazione della modifica o delle modifiche descritte nel protocollo e non ha alcun effetto sulle informazioni già approvate nel fascicolo.
----	---

Documentazione

1.	Giustificazione della soppressione proposta.
2.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.g.4

Q.II.g.4 Modifiche di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione(PACMP)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifiche maggiori di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione			II
(b) Modifiche minori di un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione che non alterano la strategia definita nel protocollo		1	IB

Documentazione

1. Dichiarazione attestante che le modifiche non alterano la strategia globale definita nel protocollo e non sono più ampie del protocollo attualmente approvato.

Q.II.g.5

Q.II.g.5 Attuazione delle modifiche previste in un protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione (PACMP)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Attuazione delle modifiche previste in un PACMP tramite notifica di tipo IA	1	1, 2, 3, 4	IA
(b) Attuazione delle modifiche previste in un PACMP tramite notifica di tipo IA _{IN}	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(c) Attuazione della modifica prevista in un PACMP tramite notifica di tipo IB		1, 2, 3, 4	IB

Condizioni

1. La modifica proposta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e deve dunque essere notificata entro 12 mesi dalla sua attuazione.
2. La modifica proposta è stata effettuata in modo perfettamente conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e deve dunque essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.

Documentazione

1. Riferimento al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione.
2. Dichiarazione attestante che la modifica è conforme al protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione e che i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo^(*).
3. Risultati degli studi realizzati e qualsiasi altro documento giustificativo in conformità del protocollo di gestione delle modifiche post-approvazione.
4. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Nota: ()* nel caso in cui i criteri di accettazione e/o altre condizioni del protocollo non siano soddisfatti, la modifica non può essere attuata come variazione di questa categoria e dovrebbe invece essere presentata come variazione della categoria applicabile senza PACMP.

Q.II.g.6

Q.II.g.6 Introduzione di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3	II

Documentazione

1. Il contenuto del documento di gestione del ciclo di vita del prodotto è stato elaborato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. Risultati di studi sui prodotti, sui procedimenti e sugli sviluppi analitici (compresi una valutazione dei rischi e studi a più variabili, a seconda dei casi), da cui risulti, laddove pertinente, che il richiedente è giunto a una comprensione sistematica di come gli attributi materiali e i parametri di procedimento influiscono sugli attributi qualitativi essenziali del prodotto finito.
2. Il documento di gestione del ciclo di vita del prodotto comprende una descrizione degli attributi materiali, degli attributi qualitativi e dei parametri di processo (o dei parametri di procedura analitica), dei relativi limiti e intervalli proposti e delle future categorie di comunicazione delle variazioni, in formato tabulare.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.g.7

Q.II.g.7 Modifiche relative al prodotto finito in linea con un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) approvato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica maggiore del prodotto finito in linea con un PLCM approvato		1, 2, 3	II
(b) Modifica minore del prodotto finito in linea con un PLCM approvato	1	1, 2, 3	IA
(c) Modifica minore del prodotto finito in linea con un PLCM approvato	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d) Modifica minore del prodotto finito in linea con un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come variazione di tipo IA da notificare entro 12 mesi dall'attuazione.
2. La modifica è stata prevista nel documento di gestione del ciclo di vita del prodotto come variazione di tipo IA_{IN} da notificare immediatamente in seguito all'attuazione.

Documentazione

1. Una sintesi e una giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, che descriva chiaramente la situazione attuale e proposta e i documenti giustificativi.
2. Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con modifiche delle sezioni pertinenti.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.g.8

Q.II.g.8 Modifiche di un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) approvato relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifiche maggiori di un PLCM approvato			II
(b) Modifiche minori di un PLCM approvato		1, 2, 3	IB

Documentazione

1.	Una sintesi e una giustificazione della modifica o delle modifiche proposte, che descriva chiaramente la situazione attuale e proposta e i documenti giustificativi.
2.	Un documento di gestione del ciclo di vita del prodotto (PLCM) aggiornato con modifiche delle sezioni pertinenti.
3.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).

Q.II.h) *Sicurezza degli agenti avventizi*

Q.II.h.1

Q.II.h.1 Aggiornamento delle informazioni sulla «valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi» (sezione 3.2.A.2)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Studi relativi alle fasi di fabbricazione esaminate per la prima volta per uno o più agenti avventizi			II
(b) Sostituzione di studi obsoleti in materia di fasi di fabbricazione e di agenti avventizi già riportati nel fascicolo			
1. con alterazione della valutazione dei rischi che risulta in un rischio più elevato			II
2. con alterazione della valutazione dei rischi che risulta in un rischio equivalente o inferiore		1, 2, 3	IB
3. senza alterazione della valutazione dei rischi		1, 3, 4	IB

Documentazione

1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti dei fascicoli, compresa l'introduzione di nuovi studi volti ad analizzare la capacità delle fasi di fabbricazione di inattivare/ridurre la presenza di agenti avventizi.
2.	Giustificazione del fatto che gli studi modificano la valutazione dei rischi in quanto determinano un rischio equivalente o inferiore.
3.	Modifica delle informazioni sul prodotto (se del caso).
4.	Giustificazione secondo cui gli studi non modificano la valutazione dei rischi.

Q.III CEP/TSE/Monografie

Q.III.1

Q.III.1 Presentazione di un certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea nuovo o aggiornato o soppressione di tale certificato: — per un principio attivo; — per una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo; — per un eccipiente.		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Certificato di idoneità alla monografia corrispondente della farmacopea europea (*)				
1.	Nuovo certificato di idoneità (CEP) (comprese sostituzioni o aggiunte)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2.	Aggiornamento di un certificato di idoneità (CEP) approvato	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3.	Soppressione del certificato o dei certificati di idoneità (CEP)	8	2	IA
4.	Nuovo certificato di idoneità (CEP) per un principio attivo non sterile che deve essere utilizzato in un prodotto finito sterile, in cui l'acqua è usata nelle ultime fasi della sintesi e il materiale non è dichiarato privo di endotossine		1, 2, 3, 4, 5	IB
5.	Certificato di idoneità (CEP) nuovo o aggiornato per un principio attivo vegetale		1, 2, 4, 6	IB
(b) Certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea relativamente al rischio di TSE per un principio attivo, una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio o un eccipiente				
1.	Nuovo certificato relativo al rischio di TSE per un principio attivo (comprese sostituzioni o aggiunte)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2.	Nuovo certificato relativo al rischio di TSE per una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio o un eccipiente (comprese sostituzioni o aggiunte)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3.	Aggiornamento di un certificato relativo al rischio di TSE approvato	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4.	Soppressione di uno o più certificati relativi al rischio di TSE	8	7	IA
5.	Certificato nuovo/aggiornato relativo al rischio di TSE che utilizza materiali di origine umana o animale per cui si richiede una valutazione dei rischi relativa alla contaminazione potenziale da parte di agenti avventizi			II

Condizioni

1.	L'impatto della nuova origine del principio attivo o delle modifiche del principio attivo sul prodotto finito è stato valutato dal titolare/fabbricante del prodotto finito e non vi sono modifiche degli attributi qualitativi essenziali o della composizione del prodotto finito (ad esempio combinazione di principi attivi). Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e alla scadenza rimangono immutate.
2.	La specifica del principio attivo del titolare/fabbricante del prodotto finito per le impurezze resta invariata. Ciò vale per le impurezze organiche, i solventi residui, le impurezze mutagene (comprese le nitrosammine) e le impurezze elementari. L'introduzione di limiti più rigorosi di impurezza e modifiche delle specifiche per le impurezze secondo la farmacopea europea e/o i solventi residui secondo ICH Q3C sono escluse.

Q.III.1 Presentazione di un certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea nuovo o aggiornato o soppressione di tale certificato: — per un principio attivo; — per una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo; — per un eccipiente.	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3. La specifica del principio attivo del titolare/fabbricante del prodotto finito è invariata per qualsiasi altro requisito specifico che possa incidere sulla qualità del prodotto finito, quali il polimorfismo, lo stato di idratazione, la dimensione delle particelle.			
4. Il processo di fabbricazione del principio attivo, della materia prima, del reagente o del prodotto intermedio non comprende l'utilizzo di sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione in materia di sicurezza virale o, qualora lo comprenda, l'aggiornamento del certificato CEP/TSE è dovuto soltanto a modifiche amministrative.			
5. Solo per il principio attivo, si procederà a una prova immediatamente prima dell'uso qualora nel certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea non sia previsto alcun periodo di ripetizione della prova o qualora i dati a sostegno di un periodo di ripetizione della prova non siano già forniti nel fascicolo.			
6. Il principio attivo, la materia prima, il reagente, il prodotto intermedio o l'eccipiente non è sterile.			
7. Se deve essere utilizzata gelatina prodotta a partire da ossa in un prodotto finito per uso parenterale, questa dovrebbe essere esclusivamente fabbricata nel rispetto delle pertinenti prescrizioni nazionali.			
8. Almeno un fabbricante per la stessa sostanza rimane nel fascicolo.			
9. Qualora il principio attivo sia una sostanza non sterile ma che deve essere utilizzata in un prodotto finito sterile, in base al CEP non si deve usare acqua durante le ultime fasi della sintesi oppure, in caso contrario, il principio attivo deve soddisfare le prescrizioni del documento <i>Guideline on water for pharmaceutical use regarding bacterial endotoxins and microbiological quality</i> .			
Documentazione			
1. Copia del certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea (CEP) in vigore (aggiornato) e lettera di accesso (se disponibile).			
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC). In questo quadro devono figurare: — un elenco aggiornato consolidato dei titolari/fabbricanti del prodotto finito che include i fabbricanti del principio attivo (sezione 3.2.S.2.1); — una specifica aggiornata unica compilata del principio attivo del titolare/fabbricante del prodotto finito, comprendente i metodi analitici e la convalida dei metodi (quando il fabbricante del prodotto finito utilizza procedure analitiche diverse da quelle di cui alla monografia della farmacopea europea o da quelle utilizzate dal titolare del CEP) e i risultati relativi ai lotti delle prove effettuate dal titolare/fabbricante del prodotto finito (sezioni 3.2.S.4.1-3.2.S.4.4).			
3. Se del caso, un documento recante informazioni su eventuali materiali che rientrano nella <i>Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario</i> , compresi quelli utilizzati nella fabbricazione del principio attivo o dell'eccipiente. Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuno di tali materiali: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo. Per la procedura centralizzata, queste informazioni devono essere incluse nella tabella A TSE aggiornata (ed eventualmente nella tabella B).			
4. Se del caso, per un principio attivo: dichiarazione della persona qualificata (PQ) di ciascun titolare dell'autorizzazione di fabbricazione che figura nella domanda, quando il principio attivo è utilizzato come materia prima, e dichiarazione della PQ di ciascun titolare dell'autorizzazione di fabbricazione che figura nella domanda in qualità di responsabile del rilascio dei lotti.			

Q.III.1 Presentazione di un certificato di idoneità rispetto alla farmacopea europea nuovo o aggiornato o soppressione di tale certificato: — per un principio attivo; — per una materia prima, un reagente, un prodotto intermedio utilizzata/o nel processo di fabbricazione del principio attivo; — per un eccipiente.	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
5. Prove opportune che attestino la conformità dell'acqua utilizzata nelle fasi finali della sintesi del principio attivo, o del principio attivo stesso, ai corrispondenti requisiti in materia di qualità delle acque per uso farmaceutico, per quanto concerne le endotossine batteriche e la qualità microbiologica.			
6. Per i principi attivi vegetali, un confronto dettagliato per quanto concerne le specifiche e gli attributi qualitativi essenziali (ad esempio per le sostanze ottenute per estrazione: riferimento alla materia prima vegetale (compresi nome scientifico binomiale e parte della pianta), stato fisico, solvente di estrazione (natura e concentrazione), rapporto medicinale/estratto (DER – <i>drug extract ratio</i>) e processo di fabbricazione (compreso un confronto di tutte le singole fasi della fabbricazione in formato tabulare).			
7. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
(*) Nota: per i principi attivi corroborati da un certificato di idoneità (CEP), è richiesta una variazione distinta nell'ambito della categoria Q.I. negli scenari seguenti: — registrazione o modifica di siti (ad esempio siti di micronizzazione o di controllo/prova) se tali siti non sono inclusi nel CEP (Q.I.a); — registrazione o modifica delle procedure analitiche interne utilizzate dal fabbricante del prodotto finito se tali procedure analitiche non sono incluse nel CEP (Q.I.b); — registrazione o modifica di un periodo di ripetizione della prova se tale periodo non è incluso nel CEP (Q.I.d).			

Q.III.2

Q.III.2 Modifica per conformarsi alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro per principi attivi, reagenti, prodotti intermedi, eccipienti, materiali per il confezionamento primario e materie prime per principi attivi (*)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Modifica delle specifiche di una sostanza che non figurava nella farmacopea UE al fine di renderla conforme alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro			
1. Principio attivo	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Eccipiente/principio attivo/materia prima/reagente/materiale per il confezionamento intermedio/primario	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
(b) Modifica al fine di conformarsi ad un aggiornamento della monografia applicabile della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
(c) Modifica delle specifiche nel passaggio dalla farmacopea nazionale di uno Stato membro alla farmacopea europea	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
(d) Modifica relativa a un principio attivo vegetale o a una materia prima vegetale		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condizioni			
1. La modifica è effettuata esclusivamente per conformarsi pienamente alla farmacopea. Dopo la modifica, tutte le procedure analitiche nella specifica devono corrispondere alla norma della farmacopea, fatte salve eventuale procedure supplementari.			
2. Le specifiche complementari alla farmacopea rimangono immutate per le proprietà specifiche del prodotto (ad esempio dimensioni delle particelle, forma polimorfica, bidosaggi o aggregati).			

Q.III.2 Modifica per conformarsi alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro per principi attivi, reagenti, prodotti intermedi, eccipienti, materiali per il confezionamento primario e materie prime per principi attivi (*)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3. Nessun cambiamento significativo del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze, a meno che le specifiche non siano rese più rigorose.			
4. L'idoneità della procedura analitica nuova o modificata della farmacopea è stata confermata nelle effettive condizioni di utilizzazione.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC).			
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.			
3. Dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) concernenti due lotti di produzione della sostanza considerata per tutte le procedure analitiche conformi alla nuova specifica e inoltre, ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione del prodotto finito per almeno un lotto su scala pilota. Per i medicinali a base di erbe, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.			
4. Dati volti a dimostrare l'idoneità della monografia per il controllo della sostanza (ad esempio un confronto tra le impurezze potenziali e la nota sulla trasparenza della monografia).			
5. Per i principi attivi vegetali/le materie prime vegetali, deve essere fornito un confronto dettagliato delle loro caratteristiche (ad esempio per le sostanze ottenute per estrazione: riferimento alla materia prima vegetale (compresi nome scientifico binomiale e parte della pianta, stato fisico, solvente di estrazione (natura e concentrazione), rapporto medicinale/estratto (DER) e processo di fabbricazione).			
(*) <i>Nota:</i> non è necessario notificare alle autorità competenti l'aggiornamento di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro qualora venga fatto riferimento alla «versione attuale» nel fascicolo di un prodotto finito autorizzato.			

Q.IV. Dispositivi medici

Nota: le modifiche dei dispositivi medici dovrebbero essere presentate nel contesto dell'opportuna classificazione Q.IV, anche se il dispositivo medico funge anche da sistema di chiusura del contenitore.

Q.IV.1

Q.IV.1 Modifiche di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o cui si fa riferimento nelle informazioni sul prodotto	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o di un dispositivo menzionato	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Aggiunta, sostituzione o altre modifiche di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o di un dispositivo menzionato che possono avere un impatto significativo sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicinale			II
(c) Soppressione di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o di un dispositivo menzionato	3, 4, 5	1, 4	IA _{IN}
(d) Modifica minore di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o di un dispositivo menzionato che non influisce sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicinale o sull'utilizzabilità del dispositivo	3, 5	1	IA

Q.IV.1 Modifiche di un dispositivo confezionato insieme al medicinale o cui si fa riferimento nelle informazioni sul prodotto	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni			
1. La modifica non ha un impatto significativo sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza e/o sull'efficacia del medicinale o sull'utilizzabilità del dispositivo.			
2. Gli studi di compatibilità sono stati completati e il dispositivo è compatibile con il medicinale.			
3. La variazione non deve dar luogo a modifiche sostanziali delle informazioni sul prodotto.			
4. Il medicinale può ancora essere somministrato in modo sicuro e preciso.			
5. Non vi è alcun impatto sul piano di gestione dei rischi del medicinale.			
Documentazione			
1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresi una descrizione, uno schema e la composizione del materiale del dispositivo, studi di compatibilità e usabilità, a seconda dei casi.			
2. Per l'aggiunta o la sostituzione di un dispositivo confezionato insieme al medicinale, la prova che le norme pertinenti sono state rispettate, ad esempio la dichiarazione di conformità UE o, se del caso, il certificato UE o altra documentazione appropriata, quali informazioni sintetiche che confermano la conformità ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione.			
3. Dati che dimostrino le prestazioni, la sicurezza e la compatibilità del dispositivo, a seconda dei casi.			
4. Giustificazione della soppressione del dispositivo.			

Q.IV.2

Q.IV.2 Modifiche di un dispositivo medico che costituisce parte integrante di un medicinale (di una parte dello stesso)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo medico che costituisce parte integrante di un medicinale («dispositivo integrato») (di una parte dello stesso) o modifica maggiore dei materiali e/o delle caratteristiche progettuali e/o di prestazione di un dispositivo integrato che può avere un impatto significativo sulla somministrazione o sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale			II
(b) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo integrato (di una parte dello stesso) che non ha un impatto significativo sulle prestazioni, sulla somministrazione, sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale		1, 2	IB
(c) Soppressione di un dispositivo integrato (di una parte dello stesso) che non comporta la soppressione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica	1, 2	1	IA _{IN}
(d) Modifica di un materiale di un dispositivo (di una parte dello stesso) non a contatto con il medicinale	3, 4	1, 2	IA
(e) Modifica di un materiale di un dispositivo (di una parte dello stesso) a contatto con il medicinale che non ha un impatto significativo sulle prestazioni, sulla sicurezza, sulla qualità o sull'efficacia del medicinale e non contiene materiali di origine umana o animale per i quali è richiesta una valutazione dei dati sulla sicurezza virale o del rischio di TSE		1, 2, 3, 4	IB

Q.IV.2	Modifiche di un dispositivo medico che costituisce parte integrante di un medicinale (di una parte dello stesso)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(f)	Aggiunta o sostituzione di un fornitore/fabbricante di un dispositivo (di una parte dello stesso) esistente	5, 6	1, 2	IA
(g)	Aggiunta o sostituzione di un sito responsabile per la sterilizzazione del dispositivo (di una parte dello stesso) e/o modifica del processo di sterilizzazione del dispositivo (di una parte dello stesso) laddove fornito come sterile		1, 2, 5, 6	IB
(h)	Altra modifica minore di un dispositivo medico integrato (di una parte dello stesso)	3, 4	1, 2	IA

Condizioni

1. Il medicinale può ancora essere somministrato in modo sicuro e preciso.
2. La presentazione o le presentazioni restanti del medicinale devono essere adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. La modifica non ha impatto sulle prestazioni, sulla somministrazione, sulla sicurezza o sulla qualità del prodotto finito. La funzionalità deve rimanere invariata.
4. Non vi è alcuna modifica sostanziale delle informazioni sul prodotto.
5. Non vi è alcuna modifica del dispositivo (di una parte dello stesso).
6. Il fornitore/fabbricante non effettua la sterilizzazione.

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese, a seconda dei casi, informazioni aggiornate sul prodotto.
2. Giustificazione dell'assenza di un parere di un organismo notificato, di un certificato UE o di una dichiarazione di conformità UE, sulla base della valutazione dei rischi effettuata, che ha portato a concludere che la modifica proposta non ha un impatto significativo sul medicinale.
3. I risultati degli studi di stabilità effettuati conformemente alle condizioni ICH sui relativi parametri di stabilità, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo non inferiore a tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) nel caso di risultati che non rispettano o che potrebbero non rispettare le specifiche al termine della validità approvata del prodotto.
4. Ove opportuno, occorre dimostrare che non esiste interazione tra il medicinale e il dispositivo (o parte dello stesso) (ad esempio non vi è migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e non vi sono perdite dei componenti del prodotto nel dispositivo), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti applicabili della farmacopea o della legislazione dell'UE sulle materie plastiche e gli oggetti a contatto con prodotti alimentari.
Se del caso, devono essere forniti dati comparativi sulla permeabilità, ad esempio per umidità, O₂, CO₂.
5. Prove del fatto che la sterilizzazione è stata effettuata e convalidata conformemente alle GMP e/o alle pertinenti norme ISO, secondo il documento *Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container*.
6. Descrizione del metodo di sterilizzazione e del ciclo di sterilizzazione. La convalida del ciclo di sterilizzazione deve essere fornita se tale ciclo non utilizza le condizioni di riferimento riportate nella farmacopea europea.

Q.IV.3

Q.IV.3 Modifiche delle dimensioni, degli attributi di specifica e/o dei criteri di accettazione o delle procedure analitiche per un dispositivo medico integrato (o parte dello stesso)		Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Modifica minore delle dimensioni di un dispositivo medico (o di parte dello stesso)	1, 2, 3	1	IA
(b)	Modifica della specifica di un dispositivo medico (o di parte dello stesso) che non costituisce parte delle specifiche del prodotto finale			
1.	Modifica dei criteri di accettazione di cui alle specifiche, comprese modifiche volte a descrivere con maggiore precisione l'aspetto	1, 2, 4, 5	1	IA
2.	Aggiunta di un nuovo attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3.	Sostituzione di un attributo di specifica con indicazione della procedura analitica corrispondente		1, 2, 3	IB
4.	Modifica che non rientra nei criteri di accettazione di cui alle specifiche o soppressione di un attributo di specifica che ha un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza, sulle prestazioni o sull'utilizzabilità del dispositivo			II
(c)	Modifica di una procedura analitica per il dispositivo medico (o parte dello stesso)			
1.	Aggiunta, sostituzione o altra modifica relativa a una procedura analitica approvata	1, 6	1, 2, 4	IA
2.	Soppressione di una procedura analitica quando è già autorizzata una procedura analitica alternativa	1, 7	1	IA
Condizioni				
1.	La modifica non ha impatto sulla somministrazione, sull'uso, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.			
2.	Non vi sono modifiche della composizione qualitativa o quantitativa del dispositivo (o di parte dello stesso).			
3.	Nessuna modifica dello spazio libero o del rapporto superficie/volume oppure modifiche minori che non incidono sulla stabilità del prodotto finale.			
4.	La modifica deve rientrare nell'intervallo di valori previsto dai criteri di accettazione attualmente approvati.			
5.	La procedura analitica rimane la stessa o le modifiche di tale procedura sono di portata limitata.			
6.	Sono stati realizzati opportuni studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili e dai loro risultati emerge che la procedura analitica aggiornata è almeno equivalente a quella precedente (se del caso).			
7.	Per l'attributo di specifica è già autorizzata una procedura analitica alternativa.			
8.	La modifica non è il risultato di questioni di sicurezza o di qualità.			
Documentazione				
1.	Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo.			
2.	Indicazioni su eventuali nuove procedure analitiche e sulla convalida, se del caso.			
3.	Giustificazione dell'attributo di specifica e dei relativi criteri di accettazione.			

Q.IV.3 Modifiche delle dimensioni, degli attributi di specifica e/o dei criteri di accettazione o delle procedure analitiche per un dispositivo medico integrato (o parte dello stesso)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
4. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui emerga che la procedura analitica attuale e la procedura proposta sono equivalenti. Questo requisito non si applica in caso di aggiunta di una nuova procedura analitica.			
Nota: classificazione Q.IV.3 applicabile alle specifiche e alle procedure analitiche per il solo dispositivo medico (o parte dello stesso) (3.2.P.7). Le procedure e le specifiche analitiche che fanno parte delle specifiche del prodotto finale e della strategia di controllo (3.2.P.5) devono essere classificate nella categoria Q.II appropriata.			

Q.V Modifiche di un'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da altre procedure regolamentari

Q.V.a) PMF/VAMF

Q.V.a.1

Q.V.a.1 Inclusione di un master file del plasma nuovo, aggiornato o modificato nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale. (PMF – seconda fase della procedura)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Prima inclusione di un nuovo master file del plasma avente un impatto sulle proprietà del prodotto finito			II
(b) Prima inclusione di un nuovo master file del plasma che non ha un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4, 5	IB
(c) Inclusione di un master file del plasma aggiornato o modificato, quando le modifiche hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(d) Inclusione di un master file del plasma aggiornato o modificato, quando le modifiche non hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito	1	1, 2, 3, 4, 5	IA
Condizioni			
1. Un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE è stato rilasciato per il master file del plasma aggiornato o modificato.			
Documentazione			
1. Dichiarazione contenente le seguenti informazioni: la relazione di valutazione e il certificato PMF si applicano pienamente al prodotto autorizzato; il titolare del PMF ha fornito il certificato PMF, la relazione di valutazione e il fascicolo PMF al titolare (quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è diverso dal titolare del PMF); il certificato PMF accompagnato dalla relazione di valutazione sostituisce i precedenti documenti PMF per l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione.			
2. Certificato PMF e relazione di valutazione.			
3. Una dichiarazione di esperti da cui risultino tutte le modifiche introdotte dal PMF certificato e che presenti una valutazione del loro impatto potenziale sui prodotti finiti, comprese le valutazioni dei rischi specifici per il prodotto.			
4. Il formulario di domanda di variazione deve indicare chiaramente il certificato PMF dell'EMA (numero di codice) «attuale» e il certificato «proposto» nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio. Ove opportuno, il modulo di domanda di variazione deve elencare chiaramente tutti gli altri PMF ai quali si riferisce il medicinale, anche se non sono oggetto della domanda.			
5. Informazioni aggiornate sul prodotto ogniqualvolta ciò sia richiesto dalla legislazione nazionale pertinente.			
6. Sezioni aggiornate interessate del fascicolo relativo al medicinale.			

Q.V.a.2

Q.V.a.2	Inclusione di un master file dell'antigene del vaccino nuovo, aggiornato o modificato nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale. (VAMF – seconda fase della procedura)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Prima inclusione di un nuovo master file dell'antigene del vaccino			II
(b)	Inclusione di un master file dell'antigene del vaccino aggiornato o modificato, quando le modifiche hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4	IB
(c)	Inclusione di un master file dell'antigene del vaccino aggiornato o modificato, quando le modifiche non hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Condizioni

1. Un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE è stato rilasciato per il master file dell'antigene del vaccino aggiornato o modificato.

Documentazione

1. Dichiarazione contenente le seguenti informazioni: la relazione di valutazione e il certificato VAMF si applicano pienamente al prodotto autorizzato; il titolare del VAMF ha presentato il certificato VAMF, la relazione di valutazione e il fascicolo VAMF al titolare (quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è diverso dal titolare del VAMF); il certificato VAMF e la relazione di valutazione sostituiscono i precedenti documenti VAMF per l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione.
2. Certificato VAMF e relazione di valutazione.
3. Una dichiarazione di esperti da cui risultino tutte le modifiche introdotte dal VAMF certificato e che presenti una valutazione del loro impatto potenziale sui prodotti finiti, comprese le valutazioni dei rischi specifici per il prodotto.
4. Il formulario di domanda di variazione deve indicare chiaramente il certificato VAMF dell'EMA (numero di codice) «attuale» e il certificato «proposto» nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio. Ove opportuno, il modulo di domanda di variazione deve elencare chiaramente tutti gli altri VAMF cui si riferisce il medicinale, anche se non sono oggetto della domanda.

Q.V.b) **Rinvio**

Q.V.b.1

Q.V.b.1	Aggiornamento del fascicolo qualità inteso a dare attuazione alle conclusioni di un procedimento di rinvio dell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	La modifica dà attuazione alle conclusioni del rinvio	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	L'armonizzazione del fascicolo qualità non faceva parte del rinvio e l'aggiornamento ha lo scopo di armonizzarlo			II

Condizioni

1. Le conclusioni non richiedono un'ulteriore valutazione.

Documentazione

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione.
2. Le modifiche apportate nel corso del procedimento di rinvio dovrebbero essere chiaramente evidenziate nella presentazione.

C. MODIFICHE CONCERNENTI LA SICUREZZA, L'EFFICACIA E LA FARMACOVIGILANZA

Nota generale: in caso di modifica dell'indicazione terapeutica, della posologia o della dose massima giornaliera, occorre effettuare un riesame della documentazione relativa alla qualità. Qualsiasi modifica conseguente della documentazione relativa alla qualità (ad esempio la necessità di modificare i limiti di impurezza) richiede la presentazione delle opportune variazioni qualitative di cui al capitolo relativo alle modifiche qualitative.

C.1

C.1	Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo intese a dare attuazione alle conclusioni di un procedimento di rinvio dell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Il medicinale rientra nell'ambito di applicazione definito per il procedimento	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b)	Il medicinale non rientra nell'ambito di applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche danno attuazione alle conclusioni del procedimento e il titolare non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2, 3	IB
(c)	Il medicinale non rientra nell'ambito di applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche danno attuazione alle conclusioni del procedimento e il titolare presenta nuove informazioni complementari			II
Condizioni				
1. La variazione serve ad adottare la formulazione esatta richiesta dall'autorità e non richiede la presentazione di informazioni supplementari e/o di un'ulteriore valutazione.				
Documentazione				
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal CMDh e, in allegato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglietto illustrativo.				
2. Conferma del fatto che la proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglietto illustrativo è identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal CMDh.				
3. Informazioni aggiornate sul prodotto.				

C.2

C.2	Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al prodotto di riferimento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2, 3	IB
(b)	Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari (ad esempio sulla comparabilità)			II
Documentazione				
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: richiesta dell'EMA o dell'ANC, se del caso.				
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.				

C.2	Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al prodotto di riferimento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3.	Per i medicinali biosimilari che allineano le informazioni sul prodotto all'indicazione del medicinale di riferimento: una giustificazione del fatto che l'esercizio di comparabilità effettuato per il medicinale biosimilare è valido per l'indicazione applicata.			

C.3

C.3	Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo intese a dare attuazione alle conclusioni di una procedura riguardante un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS) o alle conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma dell'articolo 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006 o alle conclusioni di una raccomandazione di segnale del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), o intese all'adeguamento a una raccomandazione congiunta delle autorità competenti dell'UE (ad esempio un riassunto essenziale delle caratteristiche del prodotto o a seguito della valutazione di un provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza ecc.)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Adozione della formulazione concordata	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	Adozione della formulazione concordata che richiede una valutazione supplementare di entità minore (ad esempio le traduzioni non sono ancora state concordate)		1, 2	IB
(c)	Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari			II

Condizioni

- La variazione serve ad adottare la formulazione esatta richiesta dall'autorità competente, comprese le traduzioni nazionali concordate, e non richiede la presentazione di informazioni supplementari e/o di un'ulteriore valutazione.

Documentazione

- In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: riferimento all'accordo/alla valutazione delle autorità competenti.
- Informazioni aggiornate sul prodotto.

C.4

C.4	Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
				II

C.5

C.5	Modifica della disciplina di un medicinale autorizzato secondo la procedura centralizzata	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Per i medicinali generici/ibridi/biosimilari in seguito a una modifica della disciplina approvata del medicinale di riferimento		1, 2	IB
(b)	Tutte le altre modifiche della disciplina			II

C.5	Modifica della disciplina di un medicinale autorizzato secondo la procedura centralizzata	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
-----	--	--------------------------	----------------------	-------------------

Documentazione

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: prova dell'autorizzazione della modifica della disciplina (ad esempio: riferimento alla relativa decisione della Commissione).
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

Nota: per i medicinali autorizzati a livello nazionale, approvati mediante la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata, la modifica della disciplina deve essere gestita a livello nazionale (e non secondo la procedura di mutuo riconoscimento della variazione).

C.6

C.6	Una o più modifiche della o delle indicazioni terapeutiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata			II
(b)	Soppressione di un'indicazione terapeutica		1	IB

Documentazione

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese informazioni aggiornate sul prodotto.

Nota: quando la modifica avviene nel contesto dell'attuazione delle conclusioni di un procedimento di rinvio oppure, per un medicinale generico/ibrido/biosimilare, in seguito all'attuazione della stessa modifica per il medicinale di riferimento, si applicano rispettivamente le variazioni C.1 e C.2.

C.7

C.7	Soppressione:	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	di una forma farmaceutica;		1, 2	IB
(b)	di un dosaggio.		1, 2	IB

Documentazione

1. Dichiarazione attestante che la presentazione o le presentazioni restanti del medicinale sono adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata del trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

Nota: nel caso in cui una determinata forma farmaceutica o un determinato dosaggio abbiano ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio separata da quella rilasciata per altre forme farmaceutiche o altri dosaggi, la soppressione della prima non costituirà una variazione, bensì un ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

C.8

C.8	Introduzione di una sintesi del sistema di farmacovigilanza per i medicinali	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Introduzione di una sintesi del sistema di farmacovigilanza dopo la modifica del titolare		1, 2	IA _{IN}

Documentazione

1. Sintesi del sistema di farmacovigilanza:
prova del fatto che il titolare dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza e dichiarazione firmata dal titolare da cui risulti che ha le risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX della direttiva 2001/83/CE.
2. Numero del fascicolo permanente del sistema di farmacovigilanza, se disponibile.

Nota: questa variazione si applica soltanto ai medicinali autorizzati a livello nazionale.

C.9

C.9	Introduzione o modifica di obblighi e condizioni relativi a un'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il piano di gestione dei rischi	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Attuazione di modifiche per rispecchiare l'esito della valutazione precedente	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	Attuazione di modifiche che richiedono un'ulteriore valutazione di entità minore (ad esempio modifica della data di scadenza degli obblighi e delle condizioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio e delle attività di farmacovigilanza richieste nel piano di gestione dei rischi, comprese le modifiche della data di scadenza prevista per i traguardi dello studio, e aggiornamenti dei modelli)		2	IB
(c)	Attuazione di una o più modifiche che il titolare deve suffragare con nuove informazioni complementari, laddove sia necessaria una valutazione significativa da parte dell'autorità competente			II

Condizioni

1. La variazione attua l'azione richiesta, compresa la formulazione esatta concordata e le traduzioni nazionali concordate, e non richiede la presentazione di informazioni supplementari e/o di un'ulteriore valutazione.

Documentazione

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla decisione pertinente delle autorità competenti.
2. Aggiornamento della sezione pertinente del fascicolo.

Nota: questa variazione si applica ai casi in cui l'unica modifica introdotta riguarda le condizioni e/o gli obblighi dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, le condizioni e/o gli obblighi relativi alle autorizzazioni all'immissione in commercio in circostanze eccezionali nonché l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.

C.10

C.10 Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA _{IN}

Condizioni

1. Il medicinale è incluso nell'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale o rimosso da tale elenco (se del caso).

Documentazione

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento all'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

Nota: questa variazione riguarda il caso in cui l'inclusione o la soppressione del simbolo nero e delle note esplicative non viene effettuata nell'ambito di un'altra procedura regolamentare (ad esempio un rinnovo o una variazione che alterino le informazioni sul prodotto).

C.11

C.11 Presentazione dei risultati delle valutazioni effettuate su gruppi mirati di pazienti al fine di conformarsi all'articolo 59, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e delle conseguenti modifiche del foglietto illustrativo.	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	IB

Documentazione

1. Risultati della consultazione con gruppi mirati di pazienti (relazione delle prove effettuate con gli utilizzatori o *bridging report*).
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

C.12

C.12 Altre variazioni non disciplinate specificamente nel presente allegato che comportano la presentazione di studi, compresi studi di bioequivalenza, all'autorità competente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

Nota: l'ambito di applicazione della presente variazione comprende la presentazione di studi in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non propone inizialmente alcuna modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo. Nei casi in cui la valutazione, da parte dell'autorità competente, delle informazioni presentate comporti una modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo, la relativa modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo è oggetto della variazione.

M. PMF/VAMF

M.1

M.1 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare del certificato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Titolare del certificato PMF	1	1	IA _{IN}
(b) Titolare del certificato VAMF	1	1	IA _{IN}
Condizioni			
1. Il titolare del certificato deve rimanere lo stesso soggetto giuridico.			
Documentazione			
1. Un documento ufficiale rilasciato da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) nel quale risulti il nuovo nome o il nuovo indirizzo.			

M.2

M.2 Modifica o trasferimento dell'attuale titolare del certificato PMF verso un nuovo titolare di certificato PMF, ossia verso un altro soggetto giuridico	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
Documentazione			
1. Un documento comprendente gli estremi (nome e indirizzo) dell'attuale titolare del PMF (cedente) e quelli della persona beneficiaria del trasferimento (cessionario), nonché la data di esecuzione proposta, firmata da entrambe le imprese.			
2. Copia dell'ultima pagina del certificato PMF «certificato di conformità alla legislazione dell'Unione del master file del plasma (PMF) dell'EMA».			
3. Prova della registrazione del nuovo titolare (estratto del registro delle imprese e relativa traduzione in inglese), firmata da entrambe le imprese.			
4. Conferma del trasferimento dell'insieme dei documenti PMF dalla prima certificazione PMF al cessionario, firmata da entrambe le imprese.			
5. Lettera d'autorizzazione comprendente gli estremi della persona incaricata della comunicazione tra l'autorità competente e il titolare del PMF, firmata dal cessionario.			
6. Lettera d'impegno a rispettare tutti gli impegni rimanenti e in sospeso (se del caso), firmata dal cessionario.			

M.3

M.3 Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un servizio trasfusionale e/o di centri di raccolta di sangue/plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1, 2, 3	IA
Condizioni			
1. Il servizio trasfusionale deve rimanere lo stesso soggetto giuridico.			
2. La modifica deve essere di natura amministrativa.			

M.3	Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un servizio trasfusionale e/o di centri di raccolta di sangue/plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Documentazione				
1. Dichiarazione firmata attestante che la modifica non comporta alcun cambiamento del sistema di qualità all'interno del servizio trasfusionale.				
2. Dichiarazione firmata attestante che l'elenco dei centri di raccolta non è oggetto di modifica.				
3. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.				

M.4

M.4	Aggiunta o trasferimento di un centro di raccolta di sangue/plasma nell'ambito di un servizio trasfusionale già incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Trasferimento		1, 2, 3	2, 3	IA
(b) Aggiunta			1, 2, 3	IB
Condizioni				
1. Il soggetto giuridico rimane lo stesso.				
2. Le autorità di ispezione hanno rilasciato una nuova approvazione.				
3. Il centro di raccolta di sangue/plasma deve mantenere lo stesso sistema di qualità.				
Documentazione				
1. I dati epidemiologici concernenti i marcatori virali relativi al centro di raccolta di sangue/plasma devono essere forniti come richiesto nel documento <i>Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections</i> .				
2. Dichiarazione da cui risulti che il centro lavora alle stesse condizioni degli altri centri appartenenti al servizio trasfusionale, come indicato nel contratto tipo tra il servizio trasfusionale e il titolare del PMF.				
3. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese anche le ispezioni e le informazioni sugli audit.				

M.5

M.5	Soppressione o modifica dello stato (operativo/non operativo) di servizi o centri utilizzati per la raccolta di sangue/plasma o per le prove sulle donazioni e sui «plasma pool»	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
1. Soppressione		1	1	IA
2. Modifica dello stato				
(a) da operativo a non operativo		1	1	IA
(b) da non operativo a operativo		2, 3, 4	1, 2, 3, 6	IA
(c) da non operativo a operativo quando i dati epidemiologici non sono stati trasmessi annualmente o vi sono stati cambiamenti non solo a livello amministrativo presso il servizio trasfusionale o i centri dal momento del passaggio allo stato non operativo (ad esempio sacche ematiche, kit di controllo)			1, 4, 5, 6	IB

M.5	Soppressione o modifica dello stato (operativo/non operativo) di servizi o centri utilizzati per la raccolta di sangue/plasma o per le prove sulle donazioni e sui «plasma pool»	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Condizioni				
1.	La soppressione o la modifica dello stato non deve essere collegata a una questione di buone prassi di fabbricazione o ad altri motivi legati alla sicurezza.			
2.	I servizi/centri devono conformarsi alla legislazione in termini di ispezioni.			
3.	Non vi sono stati cambiamenti se non a livello amministrativo (di tipo IA) presso il servizio trasfusionale o i centri dal momento del passaggio allo stato non operativo (ad esempio sacche ematiche, kit di controllo) ed è in vigore un contratto tipo tra il servizio trasfusionale e il titolare del PMF.			
4.	Per i centri di raccolta i dati epidemiologici sono stati presentati e valutati annualmente nell'ambito dell'aggiornamento annuale del PMF.			
Documentazione				
1.	Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese le ispezioni e le informazioni sugli audit, se necessario.			
2.	Conferma che non sono state attuate modifiche diverse da quelle amministrative (tipo IA).			
3.	Dichiarazione attestante che, sebbene i servizi/centri siano rimasti non operativi, i dati epidemiologici sono stati presentati annualmente.			
4.	Dati epidemiologici aggiornati per i marcatori virali relativi al centro di raccolta di sangue/plasma.			
5.	Dichiarazione delle modifiche introdotte e domande di variazione presentate.			
6.	Conferma dell'esistenza di un contratto tipo tra il servizio trasfusionale/centro e il titolare del PMF.			

M.6

M.6	Aggiunta di un nuovo servizio trasfusionale per la raccolta di sangue/plasma non incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
				II

M.7

M.7	Aggiunta o trasferimento di un centro/laboratorio per le prove sulle donazioni di sangue e/o sui «plasma pool» all'interno di un servizio già incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a)	Trasferimento	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Aggiunta		1, 2	IB
(c)	Collegamento dei centri di raccolta esistenti ad altri centri di analisi del sangue/plasma esistenti o nuovi nel contesto del PMF		2	IA
Condizioni				
1.	Il soggetto giuridico rimane lo stesso.			
2.	Le autorità di ispezione hanno rilasciato una nuova approvazione.			
3.	Il centro/laboratorio deve mantenere lo stesso personale, le stesse attrezzature e lo stesso sistema di qualità.			

M.7	Aggiunta o trasferimento di un centro/laboratorio per le prove sulle donazioni di sangue e/o sui «plasma pool» all'interno di un servizio già incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
-----	--	--------------------------	----------------------	-------------------

Documentazione

1. Dichiarazione da cui risulti che le prove sono realizzate secondo le stesse procedure operative standard e/o procedure analitiche già accettate.
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese le ispezioni e le informazioni sugli audit.

M.8

M.8	Aggiunta di un nuovo laboratorio per le prove sulle donazioni di sangue e/o sui «plasma pool» non inserito nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
				II

M.9

M.9	Modifiche di un servizio o uno o più centri presso i quali è conservato il plasma o di organizzazioni coinvolte nel trasporto del plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	(a) Trasferimento di un servizio o centro di stoccaggio	1, 2	1, 2	IA
	(b) Aggiunta di un servizio/centro di stoccaggio o di un'organizzazione di trasporto		2	IB
	(c) Soppressione di un servizio/centro di stoccaggio o di un'organizzazione di trasporto	3	2	IA

Condizioni

1. Il soggetto giuridico rimane lo stesso.
2. Le autorità di ispezione hanno rilasciato una nuova approvazione.
3. La soppressione non deve essere collegata a una questione di buone prassi di fabbricazione.

Documentazione

1. Dichiarazione da cui risulti che il centro di stoccaggio opera secondo le stesse procedure operative standard del servizio già accettato.
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese le ispezioni e le informazioni sugli audit, se necessario.

M.10

M.10	Aggiunta o sostituzione di prove sul sangue e sul plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	a) Kit di controllo per le donazioni individuali (marcatori sierologici e NAT)			
	1. munito di marcatura CE	1	1, 2	IA
	2. non munito di marcatura CE, non precedentemente approvato nel PMF per le prove sulle donazioni per nessun centro di raccolta			II

M.10 Aggiunta o sostituzione di prove sul sangue e sul plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
3. non munito di marcatura CE, precedentemente approvato nel PMF per le prove sulle donazioni per un altro o altri centri di raccolta		1, 2	IB
(b) Test per mini-pool NAT			
1. munito di marcatura CE	1	1, 2	IA
2. non munito di marcatura CE			II
(c) Test per «plasma pool» (test per anticorpi o antigeni o NAT)			II
Condizioni			
1. Il nuovo kit di controllo è munito della marcatura CE e utilizzato in linea con le istruzioni per l'uso.			
Documentazione			
1. Elenco dei siti di analisi nei quali il test è al momento utilizzato ed elenco dei centri di analisi nei quali il kit sarà utilizzato.			
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese le informazioni aggiornate sulle prove, come richiesto nel documento «Guideline on the scientific data requirements for a PMF».			

M.11

M.11 Modifica della procedura di tenuta dell'inventario	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	IA
Documentazione			
1. Sezioni pertinenti aggiornate del fascicolo PMF.			

M.12

M.12 Aggiunta o sostituzione di contenitori per sangue (ad esempio sacche provette)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) I nuovi contenitori per sangue sono muniti della marcatura CE	1	1	IA
(b) I nuovi contenitori per sangue non sono muniti di marcatura CE e non vi è alcun impatto sui criteri di qualità del sangue nel contenitore		1, 2, 3, 4	IB
(c) I nuovi contenitori per sangue non sono muniti di marcatura CE e vi è un potenziale impatto sui criteri di qualità del sangue nel contenitore			II
Condizioni			
1. I criteri di qualità del sangue nel contenitore rimangono immutati.			
Documentazione			
1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compresi il nome del contenitore, il fabbricante, la specifica della soluzione anticoagulante, la conferma della marcatura CE e il nome dei servizi trasfusionali nei quali il contenitore è utilizzato.			

M.12 Aggiunta o sostituzione di contenitori per sangue (ad esempio sacche provette)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
2. Conferma e dati atti a dimostrare la conformità rispetto a requisiti di qualità equivalenti a quelli della marcatura CE, come richiesto nel documento « <i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i> ».			
3. Conferma che qualsiasi soluzione anticoagulante è conforme ai requisiti della farmacopea europea.			
4. Giustificazione del fatto che non vi è alcun impatto sui criteri di qualità del sangue nel contenitore.			

M.13

M.13 Modifica concernente la conservazione/il trasporto	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
(a) Condizioni di conservazione e/o di trasporto	1	1	IA
(b) Tempo massimo di conservazione per il plasma	1, 2	1	IA
Condizioni			
1. La modifica dovrebbe rendere più rigorose le condizioni ed essere conforme ai requisiti della farmacopea europea concernenti il plasma umano per frazionamento.			
2. Il tempo massimo di conservazione è più breve di quello precedente.			
Documentazione			
1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compresa una descrizione particolareggiata delle nuove condizioni, la conferma della convalida delle condizioni di conservazione/trasporto e il nome del servizio o dei servizi trasfusionali nei quali avviene la modifica (se pertinente).			

M.14

M.14 Introduzione di una prova per un nuovo marcatore virale se ciò avrà un impatto significativo sulla valutazione dei rischi virali	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

M.15

M.15 Modifica della preparazione dei «plasma pool» (metodo di fabbricazione, dimensioni del pool, conservazione dei campioni di «plasma pool», ecc.)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	IB
Documentazione			
1. Sezioni pertinenti aggiornate del fascicolo PMF.			

M.16

M.16 Modifica delle misure da adottare se risultasse a posteriori che una o più donazioni dovevano essere escluse dal trattamento (procedura «retrospettiva»)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II