



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Determinazione recante la individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive, ai sensi dell'Art. 50, comma 5-bis e dell'Art.52-bis, comma 6, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, come modificato dall'Art. 1 del Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n.17**

#### **IL DIRETTORE GENERALE**

**VISTI** gli articoli 8 e 9 del Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

**VISTO** l'art. 48 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella Legge 24 novembre 2003, n. 326 che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco;

**VISTO** il Decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal Decreto 29 marzo 2012 n. 53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

**VISTI** il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione dell'8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione del 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della Funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.140 del 17 giugno 2016;

**VISTO** il Decreto del Ministro della Salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 18

novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Mario Melazzini;

**VISTO** il Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, ed in particolare l'art. 52-bis;

**VISTO** il Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n. 17, in attuazione della Direttiva 2011/62/UE, che modifica la Direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale;

**VISTO** il Decreto ministeriale 24 maggio 2004, inerente la Rideterminazione degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed a utilità di soggetti interessati;

**VISTO** il Decreto ministeriale 21 dicembre 2012 recante Aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed a utilità dei soggetti interessati;

**VISTA** la Legge 7 agosto 1990, n. 241, e s.m.i., recante Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi;

**VISTA** la Legge 15 maggio 1997, n. 127 e s.m.i. recante Misure urgenti per lo snellimento dell'attività amministrativa e dei procedimenti di decisione e di controllo;

**VISTA** la Determinazione del 13 aprile 2011 recante la individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

**VISTA** la Determinazione del 29 luglio 2011 concernente la Revisione della Determinazione 13 Aprile 2011 recante la individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 194 del 22 agosto 2011, ed, in particolare, l'art. 4, secondo cui l'Agenzia Italiana del Farmaco si riserva la facoltà di procedere ad una sua revisione;

**VISTA** la Determinazione n. 72 del 23 gennaio 2013 concernente la Revisione della Determinazione 29 luglio 2011 recante individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

**VISTA** la Determinazione n. 206 del 2 marzo 2015 recante modalità di comunicazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione/o importazione di sostanze attive, ai sensi dell'art. 52-bis, comma 6, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, come modificato dall'art.1 del Decreto Legislativo 19 Febbraio 2014, n. 17;

**RITENUTO** opportuno procedere ad una revisione delle predette Determinazioni, al fine di semplificare la gestione e le modalità di comunicazione delle modifiche «non essenziali» da parte delle officine di produzione e di importazione di medicinali e di sostanze attive ed uniformarne l'interpretazione, tenuto conto anche della normativa vigente per quanto concerne le officine di produzione e di importazione di sostanze attive, in ottemperanza al disposto di cui all'art.52-bis, comma 6, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.;

## DETERMINA

### Art. 1

#### Campo di applicazione

1. La presente Determinazione individua e disciplina la procedura di comunicazione delle modifiche «non essenziali» delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata un'autorizzazione alla produzione di medicinali e/o di sostanze attive.
2. Sono definite come «non essenziali» le modifiche che:
  - a) non impattano sui processi produttivi (cioè non comportano maggiori rischi di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento);
  - b) non comportano una diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali precedentemente autorizzati;
  - c) non comportano una variazione di configurazione (lay-out); (cfr. definizione in nota 1)
  - d) non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area/locale oggetto della modifica;
  - e) implicano la sostituzione «like-for-like» di macchine e/o apparecchiature produttive, intesa come la sostituzione di macchine e/o apparecchiature produttive che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico, purché non richiedano variazione di lay-out, modifica dei flussi del personale e dei materiali e diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali GMP come descritto ai precedenti punti a), b), c), e d);
  - f) implicano l'installazione di apparecchiature analitiche per nuove tipologie di test, utilizzate ai fini del rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione GMP eseguita da AIFA;
  - g) implicano una modifica nella gestione dei dati di processo e analitici da sistema cartaceo a sistema informatico purché sia fornita evidenza documentale di cui all'articolo 3, comma 3, lettera g);
  - h) riguardano le sostituzioni/modifiche a utenze di produzione di acqua/gas/vapore;
  - i) non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione/importazione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi degli artt. 50 e 52-bis del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.

#### NOTA

1) *per variazione di lay-out si intendono tutte le modifiche che implicano variazione della dimensione (superficie e altezza) dei locali/aree preesistenti.*

*Tuttavia, pur comportando variazione della dimensione, non sono considerate variazioni di lay-out le seguenti modifiche:*

- *creazione di airlock/bussole per materiale e personale;*
- *installazione/sostituzione di celle climatiche all'interno di aree di stoccaggio e/o di aree di controllo qualità;*
- *compartimentazioni di locali, purché non vi siano cambiamenti di destinazione d'uso e purché non vi sia variazione dei flussi tale da aumentare il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento;*



- eventuali ampliamenti o riduzioni di locali già autorizzati, senza variazione della destinazione d'uso
- creazione di passaggi tra locali purché non aumenti il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento.

*I casi sopra descritti sono da considerare come modifiche «non essenziali».*

*Non è da considerare una variazione di lay-out la modifica della disposizione delle apparecchiature di produzione e/o analitiche in un locale precedentemente autorizzato; tale tipologia di variazione non comporta l'obbligo della preventiva comunicazione/notifica all'AIFA.*

3. Nell'Allegato 1, che costituisce parte integrante della presente Determinazione, sono riportati i requisiti che devono sussistere cumulativamente affinché una modifica sia definita come «non essenziale» .
4. Le modifiche che non rispettano i requisiti indicati nell'Allegato 1, sono definite come «essenziali» e sono escluse dal campo di applicazione della presente Determinazione. Per esse si rinvia agli artt. 50, comma 5, e 52-bis, comma 7, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.

## Art. 2

### Esclusione dal campo di applicazione

1. Ricadono, nel novero delle modifiche «essenziali», sottoposte, quindi, alla procedura di autorizzazione da parte dell'AIFA, ai sensi dei sopracitati artt. 50, comma 5, e 52-bis, comma 7, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., tutte le attività di installazione, sostituzione di macchine/apparecchiature/utenze utilizzate per la produzione di sterili eseguite in aree/locali classificati A, B e C (secondo la definizione riportata nell'Annex 1 EudraLex - Volume 4, Good Manufacturing Practice, GMP, Guidelines).  
Le modifiche eseguite in aree classificate "D" ricadono, al contrario, nell'ambito di applicazione della presente Determinazione di cui all'art. 1.
2. Non comportano l'obbligo né della preventiva comunicazione/notifica all'AIFA né della dichiarazione annuale le seguenti modifiche:
  - a) le sostituzioni di parti di consumo (parti di ricambio) effettuate nell'ambito delle attività di manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature di un sito produttivo;
  - b) l'installazione e/o la sostituzione di apparecchiature analitiche per i controlli in process, anche se sono coinvolte aree/locali classificati di cui al comma 1 del presente articolo, purché la messa in opera di tale modifica non comporti "rottura della classe";
  - c) l'installazione di apparecchiature analitiche della medesima tipologia di quelle già installate in locali già autorizzati, utilizzate ai fini di rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione GMP eseguita da AIFA;
  - d) la sostituzione «like-for-like» di apparecchiature analitiche per i test di Controllo di Qualità;

- e) la sostituzione di apparecchiature informatiche (hardware) anche se coinvolte aree classificate di cui al comma 1 del presente articolo, purché la messa in opera di tale modifica non comporti “rottura della classe”;
  - f) la modifica/aggiornamento di sistemi informatici (software);
  - g) l’installazione/sostituzione di serbatoi di stoccaggio fissi/mobili per solventi;
  - h) le sostituzioni/modifiche di sistemi di condizionamento a servizio di aree utilizzate per la produzione ed il controllo di prodotti non sterili in aree/locali classificati D e in aree non classificate.
3. I casi di cui al precedente comma 2 devono comunque essere gestiti in accordo alle procedure aziendali e in conformità al EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice, GMP, Guidelines.

### Art. 3

#### **Procedura di comunicazione per i produttori di medicinali e per i produttori di sostanze attive sterili e/o di origine biologica**

1. A decorrere dalla data di efficacia della presente Determinazione, per ogni modifica «non essenziale» ai sensi dell’art. 1 e rientrante nel novero di quelle che rispettano i requisiti di cui all’Allegato 1 della presente Determinazione, il legale rappresentante dell’officina di produzione di medicinali per uso umano, o la persona da esso espressamente delegata, deve inoltrare apposita istanza all’AIFA, secondo le modalità specificate nei commi seguenti.
2. Tale istanza deve essere inoltrata all’AIFA mediante utilizzo del “Modulo di comunicazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive soggette a regime autorizzativo” disponibile sul sito web dell’AIFA nella sezione modulistica. Possono essere presentate con la medesima istanza anche più modifiche «non essenziali», fino a un massimo di cinque. Ai sensi dell’art. 38 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445, la comunicazione deve essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità.
3. L’istanza di cui al precedente comma 2, deve essere corredata dalla seguente documentazione:
  - a. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che i requisiti di cui all’Allegato 1 della presente determinazione, siano cumulativamente soddisfatti;
  - b. copia del rapporto finale di valutazione del rischio;
  - c. descrizione tecnica della modifica corredata da lay-out *ante e post operam* e da idonea documentazione fotografica *ante e post operam* relativa alla(e) modifica(che) eseguita(e);
  - d. in caso di sostituzioni di macchine/apparecchiature «like-for-like», elenco schematizzato in formato tabellare, delle caratteristiche (anche tecniche) delle macchine/apparecchiature coinvolte nella(e) modifica(che), indicando anche il codice identificativo ID delle macchine/apparecchiature;

- e. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le eventuali attività di qualifica/convalida di macchine/apparecchiature sono state concluse con esito positivo;
  - f. elenco delle Procedure Operative Standard sottoposte a revisione e/o di nuova redazione;
  - g. nel caso di modifiche di cui all'articolo 1, comma 2, lettera g), fornire copia del rapporto finale di convalida che includa l'elenco dei test eseguiti e il loro esito allo scopo di dimostrare il mantenimento dell'integrità dei dati;
  - h. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di addestramento del personale sono state eseguite con esito positivo;
  - i. attestazione del versamento della tariffa di cui all'art. 6 della presente Determinazione.
4. Le dichiarazioni di cui alle lettere a), e) ed h) del precedente comma 3 devono essere rese ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445.
  5. Ciascuna modifica oggetto dell'istanza di cui al presente articolo potrà essere resa operativa nel sito produttivo dal ricevimento da parte di AIFA della suddetta istanza, ferma restando la potestà dell'AIFA di richiedere la regolarizzazione o il completamento dell'istanza, assegnando un termine ed indicando le cause di irregolarità o di incompletezza. In caso di mancata ottemperanza a quanto richiesto, l'AIFA può sospendere l'operatività delle modifiche oggetto dell'istanza, sino al completamento degli accertamenti, anche ispettivi, da parte dell'Agenzia stessa.
  6. Le disposizioni descritte nel presente articolo si applicano altresì alle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e/o importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica, soggette a regime autorizzativo.

#### Art. 4

##### **Procedura di comunicazione per i produttori di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica**

1. I produttori ed importatori di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica stabiliti in Italia, la cui attività è assoggettata al regime di registrazione, ai sensi dell'art. 52-bis, comma 2, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., per le modifiche «non essenziali», che non impattano sulla qualità e sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite, e che non coinvolgono la produzione, l'importazione o la distribuzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica, relative alle informazioni fornite nel modulo di cui al comma 3 dell'art. 52-bis del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n.219 e s.m.i, hanno l'obbligo di trasmettere annualmente all'AIFA, entro il 30 aprile di ogni anno, un elenco delle modifiche «non essenziali» intervenute.
2. La trasmissione all'AIFA dell'elenco annuale delle modifiche «non essenziali» di cui al precedente comma 1, deve avvenire entro il 30 aprile dell'anno successivo all'attuazione delle suddette modifiche, ovvero intervenute nel periodo compreso tra il 1 aprile dell'anno precedente ed il 31 marzo dell'anno in cui viene effettuata la comunicazione, mediante esclusivo utilizzo, pena irregolarità della stessa, del "Modulo di trasmissione dell'elenco



annuale delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione/importazione di sostanze attive soggette a regime registrativo” disponibile sul sito web dell’AIFA sotto la sezione modulistica. Il Modulo deve essere inviato ai sensi dell’art. 38 del DPR 28.12.2000, n. 445, unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità.

3. La comunicazione di cui al precedente comma 2, deve essere corredata della seguente documentazione:
  - a. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le modifiche riportate nell’elenco, non incidono sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite;
  - b. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le eventuali attività di qualifica/convalida di macchine/apparecchiature sono state concluse con esito positivo;
  - c. elenco delle Procedure Operative Standard sottoposte a revisione e/o di nuova redazione;
  - d. dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di addestramento del personale sono state eseguite con esito positivo;
  - e. descrizione tecnica di ciascuna modifica eseguita, corredata da opportuna documentazione fotografica *ante e post operam* e da lay out *ante e post operam*.
4. Le dichiarazioni di cui alle lettere a), b) e d) del precedente comma 3 devono essere rese ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445.
5. L’attuazione delle modifiche oggetto della comunicazione di cui al precedente comma 2, non necessita di parere espresso da AIFA ma può essere resa immediatamente operativa prima della comunicazione dell’elenco delle modifiche annuali.
6. Resta ferma la potestà dell’AIFA di richiedere la regolarizzazione o il completamento della trasmissione di cui al comma 3, assegnando un termine e indicando le cause di irregolarità o di incompletezza. In caso di mancata ottemperanza a quanto richiesto, l’AIFA può sospendere l’operatività delle modifiche oggetto dell’istanza, sino al completamento degli accertamenti, anche ispettivi, da parte dell’Agenzia stessa.
7. Qualora una modifica «non essenziale» abbia impatto sia sulla produzione di sostanze attive autorizzate sia sulla produzione di sostanze attive registrate, la modalità di comunicazione della modifica e la documentazione di cui è corredata sono le medesime di quelle descritte nell’art. 3 della presente Determinazione.
8. Qualsiasi modifica che possa incidere, secondo quanto previsto dall’art. 52-bis, comma 7, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., su qualità o sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata ad AIFA, la quale entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di notifica può chiedere la documentazione a supporto della modifica o decidere di effettuare un’ispezione ai sensi del sopracitato art. 52-bis, comma 4.

## Art. 5

### Ulteriori adempimenti per i produttori di medicinali e di sostanze attive

1. Il rappresentante legale è comunque tenuto a mantenere aggiornato il Site Master File del sito produttivo riportando tutte le modifiche «essenziali» autorizzate, le modifiche «non essenziali» oggetto di istanza, le modifiche che non comportano l'obbligo della comunicazione/notifica; altresì è tenuto a rendere disponibile la necessaria documentazione su richiesta dell'AIFA e, in ogni caso, prima dell'ispezione generale, evidenziando l'elenco delle modifiche eseguite dall'ultima ispezione.
2. In caso di accertata non conformità dell'istanza alle prescrizioni contenute nella presente Determinazione, ovvero in caso di mancata ottemperanza a quanto disposto nei precedenti artt. 3 e 4, l'AIFA adotta motivati provvedimenti con cui può sospendere l'operatività delle modifiche oggetto di comunicazione, sino al completamento degli accertamenti, anche ispettivi, da parte dell'Agenzia stessa, nonché ordinare la rimozione degli eventuali effetti dannosi. Inoltre, ferma restando l'applicazione delle sanzioni penali in caso di dichiarazioni false o mendaci, l'AIFA può sempre adottare, senza limiti temporali, in via di autotutela, provvedimenti di revoca o annullamento d'ufficio ove ricorrano i presupposti previsti dagli artt. 21 quinquies e 21 nonies della Legge n. 241/1990 e dalla normativa vigente.
3. Fatta salva la potestà dell'AIFA di cui all'art. 53, comma 1, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., di verificare, senza limiti temporali ed in qualsiasi momento, mediante ispezione anche senza preavviso, la conformità di quanto dichiarato ed il rispetto delle disposizioni normative sui medicinali e sostanze attive in vigore, nelle ispezioni successive all'attuazione delle modifiche «non essenziali», potrà essere verificata la conformità delle modifiche ai requisiti del EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice, GMP, Guidelines.

## Art. 6

### Tariffe

1. Per ogni comunicazione presentata in applicazione della presente Determinazione di cui all'art. 3, il produttore dovrà allegare, pena irregolarità della stessa, l'attestazione del versamento effettuato secondo le modalità indicate nel link "*sistema versamento tariffe*" del sito web AIFA.
2. Nelle more della revisione del D.M. 21 Dicembre 2012 "Aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed a utilità dei soggetti interessati" (G.U.R.I. n. 63 del 15 Marzo 2013), la trasmissione dell'elenco annuale delle modifiche «non essenziali» da parte dei produttori ed importatori di sostanze attive stabiliti in Italia, di cui al precedente art. 4, comma 1 e 2, della presente Determinazione, non è soggetto al versamento della tariffa.
3. Le modifiche di cui al precedente comma 2, saranno soggette a tariffa dal giorno successivo all'entrata in vigore della revisione del D.M. 21 Dicembre 2012 sopracitato, senza necessità di ulteriori aggiornamenti della presente Determinazione.



Art. 7

**Disposizioni finali ed efficacia della Determinazione**

1. La presente Determinazione abroga e sostituisce integralmente le Determinazioni del 13 aprile 2011, del 29 luglio 2011, e del 23 gennaio 2013 concernenti l'individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., nonché la Determinazione n. 206 del 2 marzo 2015 recante modalità di comunicazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e/o di importazione di sostanze attive, ai sensi dell'art. 52-bis, comma 6, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., come modificato dall'art.1 del Decreto Legislativo 19 Febbraio 2014, n. 17.
2. Tale Determinazione ha effetto dal giorno successivo della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – serie generale - ed inserzione sul sito web istituzionale dell'AIFA.

Roma, 22/12/2016

Il Direttore Generale  
(Mario Melazzini)



## Allegato 1

### Determinazione recante individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive Definizione delle modifiche «non essenziali»

Sono definite come «non essenziali» le modifiche che:

- a. non impattano sui processi produttivi (cioè non comportano maggiori rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento);
- b. non comportano una diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali precedentemente autorizzati oppure, pur comportando una diversa destinazione d'uso, non aumentano i rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento;
- c. non comportano una variazione di configurazione (lay-out); (cfr. definizione in nota 1)
- d. non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area/locale oggetto della modifica oppure, pur comportando la modifica dei flussi del personale e/o dei materiali, non aumentano i rischi di contaminazione, contaminazione crociata, frammischiamento;
- e. implicano la sostituzione «like-for-like» di macchine e/o apparecchiature produttive, intesa come la sostituzione di macchine e/o apparecchiature produttive che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico, purché non richiedano variazione di lay-out, modifica dei flussi del personale e dei materiali e diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali GMP come descritto ai precedenti punti a), b), c), e d);
- f. implicano l'installazione di apparecchiature analitiche per nuove tipologie di test, utilizzate ai fini del rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione GMP eseguita da AIFA;
- g. implicano una modifica nella gestione dei dati di processo e analitici da sistema cartaceo a sistema informatico purché sia fornita evidenza documentale di cui all'articolo 3, comma 3, lettera g;
- h. riguardano le sostituzioni/modifiche a utenze di produzione di acqua/gas/vapore;
- i. non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione/importazione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi degli artt. 50 e 52-bis del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.

#### NOTA

1) *per variazione di lay-out si intendono tutte le modifiche che implicano variazione della dimensione (superficie e altezza) dei locali/aree preesistenti.*

*Tuttavia, pur comportando variazione della dimensione, non sono considerate variazioni di lay-out le seguenti modifiche:*

- *creazione di airlock/bussole per materiale e personale;*
- *installazione/sostituzione di celle climatiche all'interno di aree di stoccaggio e/o di aree di controllo qualità;*
- *compartimentazioni di locali, purché non vi siano cambiamenti di destinazione d'uso e purché non vi sia variazione dei flussi tale da aumentare il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento;*
- *eventuali ampliamenti o riduzioni di locali già autorizzati, senza variazione della destinazione d'uso*
- *creazione di passaggi tra locali purché non aumenti il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento.*

*I casi sopra descritti sono da considerare come modifiche «non essenziali».*

*Non è da considerare una variazione di lay-out la modifica della disposizione delle apparecchiature di produzione e/o analitiche in un locale precedentemente autorizzato; tale tipologia di variazione non comporta l'obbligo della preventiva comunicazione/notifica all'AIFA.*

**I requisiti sopra indicati devono sussistere cumulativamente; nel caso in cui almeno uno dei requisiti sopra indicati non sia soddisfatto, la modifica deve essere considerata modifica «essenziale».**

