



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Determinazione 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**

IL DIRETTORE GENERALE

Roma, 13/04/2011

N° aM - 52/2011

VISTI gli articoli 8 e 9 del Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n.300;

VISTO l’art.48 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n.269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n.326 che ha istituito l’Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il Decreto n.245 del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell’Economia e delle Finanze in data 20 settembre 2004 recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, emanato a norma del comma 13 dell’art.48 sopra citato;

VISTO il Decreto del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 16 luglio 2008, registrato dall’Ufficio Centrale del Bilancio al Registro Visti Semplici, Foglio n.803 in data 16 agosto 2008, con cui il Prof. Guido Rasi è stato nominato Direttore Generale dell’Agenzia Italiana del Farmaco;

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

VISTO il Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219 s.m.i., 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. 50, commi 5 e 5-bis;

VISTO il Decreto Legislativo 29 Dicembre 2007, n. 274, recante disposizioni correttive al Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219 ed, in particolare, l’art. 8, che modifica l’art. 50, introducendo il comma 5-bis, che rinvia ad apposita determinazione dell’AIFA per l’individuazione delle modifiche, diverse da quelle previste dal comma 5 (modifiche essenziali), che l’interessato e’ tenuto a comunicare alla stessa Agenzia;

VISTO il decreto ministeriale 24 Maggio 2004, inerente la rideterminazione degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed utilità di soggetti interessati;

RITENUTO, pertanto, di individuare e disciplinare, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo n. 219/2006, la procedura di comunicazione inerente le modifiche "non essenziali" delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata una autorizzazione alla produzione di medicinali,

## DETERMINA

### **Art. 1**

#### Oggetto e campo di applicazione

1. La presente determinazione individua e disciplina, ai sensi dell'art. 50, comma-5 bis, del D.Lvo. n. 219/06, la procedura di comunicazione delle modifiche "non essenziali" delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata una autorizzazione alla produzione di medicinali.

2. Sono definite come non essenziali le modifiche che:

- a. non impattano in modo critico sui locali e sui processi produttivi;
- b. non comportano una diversa destinazione d'uso di locali;
- c. non comportano una variazione di lay-out dei reparti produttivi;
- d. non comportano una modifica di flussi del personale e/o materiali;
- e. implicano una sostituzione di macchine e/o apparecchiature che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico (definite come: "sostituzioni like-for-like"), purché non richiedano variazione di lay-out, una modifica di flussi o diversa destinazione d'uso dei locali;
- f. non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi dell'art. 50 del D.L.vo 219/06.

3. Nell'allegato n. 1, che costituisce parte integrante della presente determinazione, è riportato l'elenco dettagliato delle modifiche "non essenziali", così come definite dal precedente comma 2, con la relativa codificazione.

4. Le modifiche non indicate nell'elenco di cui all'allegato n. 1, sono escluse dal campo di applicazione della presente determinazione. Per esse, si rinvia all'art. 50, comma 5, del Decreto legislativo n. 219/2006 ("modifiche essenziali").

5. Ricadono, in ogni caso, nel novero delle modifiche "essenziali", sottoposte, quindi, alla procedura di autorizzazione da parte dell'AIFA, ai sensi dell'art. 50, comma 5, del D.Lvo. n. 219/06, tutte le attività di installazione, sostituzione di macchine/apparecchiature e/o attivazione di produzioni, o fasi di produzione, di medicinali o materie prime eseguiti in aree classificate: A, B, C e D, secondo la definizione riportata nell'allegato 1 delle EU cGMP.

6. Le mere sostituzioni di parti di consumo (parti di ricambio) previste dai piani di manutenzione delle apparecchiature di un sito produttivo non richiedono l'autorizzazione da parte dell'AIFA, né comportano l'obbligo della preventiva comunicazione all'AIFA stessa.

### **Art. 2**

#### Procedura di comunicazione

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 elencate all’Allegato 1 della presente determinazione, il legale rappresentante dell’officina di produzione deve inoltrare apposita comunicazione all’AIFA, secondo le modalità specificate nei commi seguenti.

2. La comunicazione deve essere inoltrata all’AIFA mediante esclusivo utilizzo, sotto pena di irregolarità della stessa, del modello riportato nell’allegato 2 della presente determinazione, che ne costituisce parte integrante. In essa possono essere dichiarate una o più modifiche “non essenziali”, con l’indicazione del o dei codici riportati in corrispondenza di ciascuna modifica elencata nell’allegato 1. Ai sensi dell’art. 38 del DPR 28.12.2000, n. 445, la comunicazione può essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità, oppure prodotta direttamente e quindi firmata in presenza del funzionario competente a ricevere la documentazione.

3. La comunicazione deve, inoltre, essere corredata dalla seguente documentazione:

a) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che la modifica descritta non impatta sul lay-out / flussi / attività esistenti e non è associato alcun rischio al processo / prodotto;

b) copia del rapporto sintetico di valutazione del rischio;

c) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le eventuali attività di qualifica / convalida di apparecchiature e le attività di addestramento del personale sono state concluse con esito positivo;

d) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di addestramento del personale sono state eseguite con esito positivo;

e) attestazione del versamento della tariffa di cui all’art. 3.

4. Le dichiarazioni di cui alle lettere a), c) e d) del precedente comma 3 devono essere rese ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR 28.12.2000, n. 445.

5. Ciascuna modifica oggetto della comunicazione potrà essere effettuata sul sito produttivo decorsi 30 giorni dal ricevimento della comunicazione dal parte dell’AIFA, senza che la stessa abbia formulato, ai sensi del comma 6, l’invito alla sua regolarizzazione o completamento, ovvero nei successivi 30 giorni decorrenti dalla regolarizzazione e/o completamento della stessa.

6. In caso di accertata non conformità della comunicazione alle prescrizioni contenute nella presente determinazioni o rilevata l’incompletezza o l’irregolarità formale della stessa, ed entro il termine di 30 giorni dal ricevimento della stessa, l’ AIFA può formulare un invito a regolarizzare la comunicazione entro un termine non inferiore a 30 giorni indicando le cause di irregolarità o di incompletezza. Nel caso di inadempienza da parte dell’Officina di produzione, l’AIFA adotta motivati provvedimenti con cui dispone il divieto di esecuzione delle modifiche e la rimozione degli eventuali effetti dannosi. Inoltre, ferma restando l’applicazione delle sanzioni penali in caso di dichiarazioni sostitutive 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 articoli 21 quinquies e 21 nonies della legge n. 241/1990 e dalla normativa vigente.

7. Il rappresentante legale è tenuto a tenere aggiornato il Site Master File (di cui al D.M. 18.3.1996) ed a rendere disponibile a richiesta ed, in ogni caso, al momento dell’ispezione condotta dall’AIFA, la necessaria documentazione.

8. L'AIFA, a seguito delle comunicazioni di modifiche "non essenziali", potrà effettuare, senza limiti temporali ed in qualsiasi momento, un'ispezione anche senza preavviso al sito produttivo, al fine di verificare la conformità di quanto dichiarato. Nelle ispezioni successive alle modifiche non essenziali, l'ispettore potrà verificare la conformità delle modifiche "non essenziali" ai requisiti EU-GMP.

9. Restano escluse dalle modifiche "non essenziali" tutte le "modifiche essenziali" eseguite in aree classificate: A, B, C e D, secondo la definizione riportata nell'allegato 1 delle EU cGMP, prevista al comma 5, art.1 della presente determina.

### **Art. 3**

#### Tariffa

1. Per ogni comunicazione presentata in applicazione della presente determina, il produttore dovrà allegare, sotto pena di irregolarità della stessa, l'attestazione di versamento pari a € 629,04 ai sensi del decreto ministeriale 24 maggio 2004 (Allegato 2, punto 5, lettera b), di cui € 104,86 sul c/c postale n. 95675252 (IBAN: IT-22-J-07601-03200-000095675252) intestato all'AIFA, indicando quale causale "modifica non essenziale", e € 524,18 sul c/c postale n. 40994006 (IBAN: IT-35-M-07601-03200-000040994006), intestato al Ministero della salute, indicando, quale causale "modifica non essenziale".

### **Art. 4**

#### Efficacia della determinazione e successiva revisione

1. La presente 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.

2. La presente determinazione può essere aggiornata entro due anni dalla sua pubblicazione, fatte salve le revisioni che, *medio tempore*, si dovessero rendere necessarie per effetto di nuove disposizioni legislative o di atti amministrativi generali intervenuti in materia o in ogni caso in cui l'AIFA lo ritenesse opportuno.

Roma,

IL DIRETTORE GENERALE  
PROF. GUIDO RASI

## **Allegato 1 alla determinazione recante individuazione di “modifiche non essenziali delle officine chimiche e farmaceutiche”**

Sono definite come non essenziali le modifiche che:

- a. non impattano in modo critico sui locali e sui processi produttivi;
- b. non comportano una diversa destinazione d'uso di locali;
- c. non comportano una variazione di lay-out dei reparti produttivi;
- d. non comportano una modifica di flussi del personale e/o materiali;
- e. implicano una sostituzione di macchine e/o apparecchiature che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico (“sostituzioni like-for-like”), purché non richiedano variazione di lay-out, una modifica di flussi o diversa destinazione d'uso dei locali;
- f. non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi dell'art. 50 del D.L.vo 219/06.

Si considerano come modifiche “non essenziali” le seguenti modifiche, ad esclusione di quanto previsto al comma 5, art.1 della presente determina:

### 1. SPOGLIATOI GENERALI / DI REPARTO

#### 1.1. Ristrutturazione interna

### 2. MAGAZZINI

#### 2.1. Ristrutturazione interna di aree e scaffalature

#### 2.2. Sostituzione delle apparecchiature di misura

#### 2.3. Installazione delle apparecchiature di misura

#### 2.4. Sostituzione di cisterne per lo stoccaggio dei solventi

#### 2.5. Sostituzione di celle climatiche / frigoriferi

#### 2.6. Installazioni di celle climatiche /frigoriferi

#### 2.7. Installazione di nuove cisterne per lo stoccaggio dei solventi

#### 2.8. Sostituzioni like-for-like (\*)

### 3. LOCALI CAMPIONAMENTO E PESATA / ALLESTIMENTO LOTTI (DISPENSING)

#### 3.1. Ristrutturazione interna dell'area

#### 3.2. Sostituzione di bilance ed apparecchiature analitiche

#### 3.3. Installazione di bilance ed apparecchiature analitiche

#### 3.4. Sostituzioni like-for-like (\*)

### 4. LOCALI DI PRODUZIONE

#### 4.1. Sostituzione di serbatoi di preparazione / stoccaggio

#### 4.2. Ristrutturazione delle sale lavaggio

#### 4.3. Sostituzione di apparecchiature analitiche per controlli in process

#### 4.4. Installazione di apparecchiature analitiche per controlli in process

#### 4.5. Sostituzioni like-for-like (\*)

### 5. CONFEZIONAMENTO

5.1. Sostituzione delle apparecchiature di confezionamento

5.2. Sostituzioni like-for-like (\*)

## 6. LABORATORI CQ

6.1. Sostituzione di apparecchiature analitiche

6.2. Installazione di nuove apparecchiature analitiche

6.3. Sostituzione di celle climatiche (i.e. incubatori, frigoriferi, celle di stabilità)

6.4. Installazioni di celle climatiche (i.e. incubatori, frigoriferi, celle di stabilità)

6.5. Sostituzioni like-for-like (\*)

## 7. SISTEMI INFORMATICI

7.1. Modifica / aggiornamento di software

7.2. Sostituzioni like-for-like (\*)

(\*) : sostituzione di macchine o apparecchiature che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico

**Allegato 2 alla determinazione recante individuazione di “modifiche non essenziali” delle officine chimiche e farmaceutiche – Schema di comunicazione**

All’Agenzia Italiana del Farmaco  
Ufficio Autorizzazioni Officine  
Via del Tritone, n. 181  
00187 ROMA

**Oggetto:** Comunicazione di modifica non essenziale per l’officina di produzione di medicinali uso umano / di API uso umano (1) \_\_\_\_\_(2) sita in \_\_\_\_\_(3), via \_\_\_\_\_nr. \_\_\_\_\_  
Codice modifica: x.x (4)

Il/La sottoscritto/a \_\_\_\_\_, nato/a a \_\_\_\_\_, il \_\_\_\_\_, in qualità di Legale Rappresentante di (2) \_\_\_\_\_ con sede legale sita in \_\_\_\_\_(5), via \_\_\_\_\_nr \_\_\_\_\_  
Codice Fiscale n. \_\_\_\_\_, ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR 28.12.2000, n. 445, consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che ciò può comportare la decadenza dai benefici conseguenti al provvedimento emanato sulla base di dichiarazioni non veritiere, così come previsto dall’art. 75 e 76 del predetto decreto

**comunica**

che presso l’officina farmaceutica in oggetto indicata verrà eseguita la seguente modifica non essenziale:

\_\_\_\_\_ (6)

A tal fine, si allega la seguente documentazione:

- a) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che la modifica descritta non impatta sul lay-out / flussi / attività esistenti e non è associato alcun rischio al processo / prodotto;
- b) copia del rapporto sintetico di valutazione del rischio;
- c) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di qualifica / convalida sono state eseguite con esito positivo;
- d) dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di addestramento del personale sono state eseguite con esito positivo;
- e) attestazione del versamento della tariffa di € 629,04, ai sensi del decreto ministeriale 24 maggio 2004,(Allegato 2 punto 5 lettera b), di cui € 104,86 sul c/c postale n. 95675252 (IBAN: IT-22-J-07601-03200-000095675252) intestato all’AIFA indicando, quale causale, “modifica non essenziale”, e € 524,18 sul c/c postale n. 40994006 (IBAN : IT-35-M-07601-03200- 000040994006) intestato al Ministero della salute, indicando, quale causale, “modifica non essenziale”.

Le dichiarazioni di cui alle lettere a), c) e d) devono essere rese ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR 28.12.2000, n. 445.

Si autorizza il trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti del decreto legislativo 196/2003 e si dichiara inoltre di essere informato/a, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 del medesimo decreto legislativo, che i dati personali raccolti saranno trattati anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Luogo e data \_\_\_\_\_

In fede  
(timbro e firma del Legale Rappresentante)

*(1) cancellare la voce che non interessa*

*(2) indicare la Ragione Sociale.*

*(3) Indicare il Comune, Provincia del sito produttivo*

*(4) per il codice fare riferimento all'allegato 1 della determinazione ..., riportando la numerazione indicata a sinistra di ciascuna descrizione (ad es. 2.1 per Ristrutturazione interna di aree e scaffalature);*

*(5) indicare il Comune, provincia della sede legale*

*(6) descrizione in dettaglio della modifica non essenziale da effettuare*

Ai sensi dell'art. 38 del DPR 28.12.2000, n. 445, la presente comunicazione può essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità oppure prodotta direttamente e quindi firmata in presenza del funzionario competente a ricevere la documentazione.



AREA ISPEZIONI E CERTIFICAZIONI  
Ufficio Autorizzazioni Officine

Al Ministero della Giustizia  
Ufficio Pubblicazione  
Leggi e decreti  
Via Arenula, n. 70  
00100 Roma

### Richiesta di pubblicazione

Si trasmette, in duplice copia conforme, l'estratto del provvedimento n. \$NUMERO\_ATTO\$ del \$DATA\_EMANAZIONE\$, con preghiera di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, ai sensi del D. L.vo 24 aprile 2006, n. 219.

IL DIRIGENTE  
(Dott. Renato Massimi)