



LE VARIAZIONI ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: INQUADRAMENTO NORMATIVO, PRESENTAZIONE E GESTIONE DELLE DOMANDE

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN 'TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E ATTIVITA' REGOLATORIE'

Margherita Parziale

20/03/2026

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	☒	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	☒	☐	☐	☐ facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	☒	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	☒	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
10. Gravi ragioni di convenienza	☒	☐	☐	☐ facoltativo

* Margherita Parziale, secondo il Regolamento per la prevenzione e gestione dei conflitti di interessi all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato con Delibera CdA n.9 del 12 febbraio 2025.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

AREA AUTORIZZAZIONE MEDICINALI



Uffici Area AAM:

- Ufficio Procedure Centralizzate
- Ufficio Procedure Europee e Nazionali
- Ufficio Procedure Post-Autorizzazione
- Ufficio Certificazioni e Importazioni parallele
- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali
- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP materie prime

UFFICIO PROCEDURE POST-AUTORIZZAZIONE (PPA)

- Gestisce l'attività di valutazione tecnico-scientifica delle procedure post-autorizzative di rinnovo, trasferimento di titolarità e variazione di tipo I e II dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'ambito di procedure nazionali ed europee (decentrate e di mutuo riconoscimento).
- Gestisce gli atti relativi alle variazioni di tipo I e II dell'AIC di medicinali autorizzati mediante procedura nazionale e di mutuo riconoscimento o decentrata dove l'Italia agisce in qualità di RMS o di CMS e adotta gli atti finali, portando all'eventuale valutazione della CSE la definizione delle modalità d'impiego e del regime di fornitura del medicinale.
- Gestisce le modifiche delle AIC ai sensi degli articoli 78 e 79 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e adotta gli atti finali.
- Gestisce i trasferimenti di titolarità dell'AIC e adotta gli atti finali.
- Gestisce i procedimenti di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio e adotta gli atti finali;
- Gestisce i procedimenti relativi alla mancata presentazione del rinnovo dell'autorizzazione di medicinali autorizzati mediante procedura nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata, sia dove l'Italia agisce da Stato Membro di Riferimento (RMS) sia da Stato Membro coinvolto (CMS) e adotta gli atti finali.
- Gestisce le procedure relative alle AIC decadute per mancata commercializzazione (Sunset Clause).
- Fornisce supporto tecnico-scientifico e sviluppa gli elementi dell'attività di competenza dell'Ufficio presso il CMDh.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) definita “Codice comunitario” in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano. La Direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il **D.L.vo 219/2006, n. 219** e successivi emendamenti.

Regolamento CE 1234/2008 relativo alle Variazioni all’AIC, modificato dal **Regolamento EU 712/2012** (3 agosto 2012), dal **Regolamento Delegato (UE) 2021/756** (24 marzo 2021) e dal **Regolamento Delegato (UE) 1701/2024** (in vigore dal 1 gennaio 2025)

ALCUNE DEFINIZIONI (ART.1 DEL DL 219/2006)

- **MEDICINALE:**

- 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica

Tutti i medicinali sono costituiti da **principi attivi** e da vari **eccipienti**.

- **PRINCIPIO ATTIVO:** qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere utilizzata nella produzione di un medicinale e che, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, diventa un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero a stabilire una diagnosi medica (*è il componente dei medicinali da cui dipende la sua azione curativa, il medicinale vero e proprio*)
- **ECCIPIENTE:** qualsiasi componente di un medicinale diverso dal principio attivo e dal materiale di imballaggio (*componenti inattivi del medicinale, privi di ogni azione farmacologica*)

ELEMENTI ASSOCIATI AI MEDICINALI

Nome (commerciale, di fantasia; nome del principio attivo + nome azienda farmaceutica)

CODICE Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) a 6/9 cifre

ATC

Ragione Sociale (indica il Titolare all'Autorizzazione all'Immissione in Commercio)

Regime di rimborsabilità

Regime di fornitura

Stato amministrativo (ad es. autorizzato, revocato, in domanda...)

Stampati (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Foglio illustrativo, Etichettatura)

Tipo di procedura autorizzativa (Nazionale/Mutuo riconoscimento/Decentrata)

CODICE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)

Ogni medicinale è caratterizzato **da un proprio codice** di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, univocamente determinato.

Tale codice è assegnato automaticamente dal sistema ad ogni nuova richiesta di AIC ed è composto da **6 cifre** che contraddistinguono il medicinale insieme alla sua denominazione.

A queste 6 cifre se ne aggiungono **altre 3 che identificano ogni confezione del medicinale**: in Italia tutte le confezioni sono caratterizzate da un proprio codice di **AIC a 9 cifre**

023456789	MEDICINALE X	"100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/AL/PVC
-----------	--------------	--

Le confezioni si differenziano per:

- **forma farmaceutica** (es. cpr, cps, soluzione orale, soluzione iniettabile, supposte, ecc.);
- **dosaggio** (es. compresse da 10 mg e da 20 mg);
- **n. unità posologiche** (es. numero di cpr, cps, fiale, volume della soluzione, ecc.);
- **tipo di confezionamento primario** (es. blister, flaconcino, flacone, contenitore monodose, ecc.);
- **materiale del confezionamento primario** (es. materiale del blister: PVC/alluminio, PVDC/PVC/alluminio; materiale del flaconcino; vetro, polietilene, polipropilene, ecc.)

CODICE ATC

Il sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico (sigla **ATC**, dall'inglese *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) viene utilizzato per la classificazione sistematica dei medicinali ed è gestito dall'**Organizzazione mondiale della sanità**. L'ATC è un sistema di classificazione di tipo alfanumerico che suddivide i farmaci secondo uno schema composto da **cinque livelli gerarchici**.

Nel **primo livello** troviamo i 14 gruppi anatomici principali, a cui viene assegnata una specifica lettera alfabetica (dalla A alla V), mentre nel **secondo livello** abbiamo il gruppo terapeutico principale (segnato con due numeri).

Terzo e quarto livello (ciascuno contraddistinto da una lettera alfabetica) sono destinati invece ai sottogruppi chimici farmacologici e terapeutici del prodotto. Infine, il **quinto livello** riguarda il principio attivo (segnato ancora una volta da due cifre numeriche)

N Sistema nervoso

N02 Analgesici

N02B Altri analgesici ed antipiretici

N02BE Anilidi

N02BE01 Paracetamolo

RAGIONE SOCIALE

IL TITOLARE dell'AIC

Il Titolare è il soggetto giuridico a cui viene rilasciata l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale.

È il responsabile dell'immissione sul mercato del medicinale.

CHE COS'È IL CODICE SIS?

Codice univoco identificativo assegnato dall'AIFA alle ditte farmaceutiche.

Ad una singola ragione sociale è associato un codice SIS.

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI SULLA BASE DEL REGIME DI RIMBORSABILITA'

Ai fini della rimborsabilità, i farmaci sono classificati in tre diverse fasce:

- **FASCIA A:** comprendente i **farmaci essenziali e quelli per le malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN**, a meno che non sia presente una nota AIFA, che vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto. Sono soggetti a prescrizione medica. La modalità di fornitura dei farmaci di fascia A avviene attraverso le farmacie territoriali o le strutture sanitarie pubbliche.
- **FASCIA H:** comprendente i **farmaci rimborsati dal SSN di esclusivo uso ospedaliero** utilizzabili solo in ospedale o in strutture assimilabili.
- **FASCIA C o C-bis:** comprendente **farmaci a totale carico del paziente**, perché non considerati «essenziali, salva vita», ad eccezione dei titolari di pensione di guerra diretta vitalizia. Con riferimento al regime di fornitura, i farmaci di classe C sono distinti in farmaci con obbligo di prescrizione medica e senza obbligo di prescrizione medica (OTC o SOP). I farmaci SOP possono essere consegnati solo dal farmacista a differenza dei farmaci OTC e non possono essere esposti sul bancone o essere accessibili al paziente. La classe di rimborsabilità di un medicinale OTC viene indicata come C-bis.

REGIME DI FORNITURA

Il regime di fornitura identifica la modalità con cui un farmaco può essere dispensato, con o senza ricetta del medico, in farmacia, in ospedale o in strutture ad esso assimilabili:

- a) medicinali soggetti a ricetta medica ripetibile (Ricetta Ripetibile - RR);
 - b) medicinali soggetti a ricetta medica da rinnovare volta per volta (Ricetta non Ripetibile - RNR);
 - c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (RMS)
 - d) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL; RNRL);
- medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile (OSP);
 - medicinali utilizzabili esclusivamente da specialisti individuati dalla Commissione dell'AIFA - (USPL); il farmacista non può vendere al pubblico farmaci USPL ma può detenere questi farmaci, che possono essere forniti direttamente allo specialista anche dai produttori e dai grossisti.

REGIME DI FORNITURA

e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:

- medicinali da banco o di automedicazione (OTC);
- altri medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP).

Determina Presidenziale n.166/2026 *"Adozione delle nuove linee guida sulla definizione e classificazione dei medicinali di automedicazione (OTC) e altri medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP), che sostituiscono la Circolare del Ministero della Sanità n. 13, del 16 ottobre 1997"*

Linea Guida sulla definizione e classificazione dei medicinali di automedicazione (OTC) e altri medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP)

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1099847/Nuove Linea guida SOP-OTC 23.02.2026.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1099847/Nuove+Linea+guida+SOP-OTC+23.02.2026.pdf)

New

LO STATO AMMINISTRATIVO DELL'AIC DEL MEDICINALE

Autorizzato: il medicinale ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e può essere commercializzato su tutto il territorio nazionale.

Revocato: l'AIC è stata revocata ed il medicinale non è più autorizzato alla commercializzazione. Se la revoca non è dovuta a motivi di sicurezza, eventuali scorte del farmaco potrebbero, per un certo periodo di tempo, essere ancora presenti sul mercato (es. Revoca su rinuncia).

Sospeso: il medicinale è autorizzato all'immissione in commercio, ma tale autorizzazione è momentaneamente sospesa ed il farmaco non è reperibile in commercio.

Altro: In domanda, In Rinuncia, Diniegato, Decaduto.

GLI STAMPATI

(Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Foglio Illustrativo, Etichettatura)

Gli stampati sono parte integrante dell'AIC; si tratta di documenti **dinamici**, frequentemente oggetto di modifiche ed aggiornamenti, specie quando subentrano delle novità in materia di sicurezza ed efficacia, che comportano una pronta revisione degli stessi per una tutela della salute dei pazienti.

Banca dati Farmaci



AIFA-Ricerca farmaco: <https://medicinali.aifa.gov.it/>

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

Le informazioni contenute nell'RCP rappresentano l'insieme delle caratteristiche proprie del farmaco come documentato nel dossier chimico-farmaceutico, preclinico e clinico presentato dalle Aziende farmaceutiche alle Autorità Competenti ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco.

Cos'è il Foglio Illustrativo?

- Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento che contiene tutte le informazioni utili per un impiego sicuro e corretto di un farmaco.
- Le informazioni riportate nel FI devono essere in linea con le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

DOCUMENTI DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- Direttiva 2001/83/CE s.m.i e D.L.vo 219/2006 e s.m.i.
- Best Practice Guide on the Submission of High Quality National Translation Ref.: CMDh/255/2012/Rev1 February 2017

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

- Notice to Applicants Volume 2 Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal product for human use

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en#volume-2c---regulatory-guideline

- EMA/25090/2002 Compilation of QRD decisions on stylistic matters in product information

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

- EMA/62470/2007 QRD convention to be followed for the EMA-QRD templates

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-reference-documents-guidelines>

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- CMDh/258/2012 “Blue – Box” requirements

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/application-for-ma.html>

- CMDh/201/2005 “CMDh annotated QRD template for MR/DC procedures

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/templates/qrd.html>

- MedDRA Best Practice and Documents

<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english>

- Product-information (QRD) templates - Human

(QRD Appendix III- Appendix III to the QRD templates for human medicinal products; QRD Appendix IV- Terms and abbreviations for batch number and expiry date to be used on the labelling of human medicinal products; Tables of non-standard abbreviations; QRD Appendix I Statements for use in Section 4.6 “Fertility, pregnancy and lactation” of SmPC; QRD Appendix II Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology to be used in Section 4.8 “Undesirable effects” of SmPC; QRD Appendix V Adverse-drug-reaction reporting details)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements/product-information-qrd-templates-human>

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LA STESURA DEGLI STAMPATI

- EMA/CHMP/302620/2017 Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668)
<https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>
- EDQM List of Standard Terms pharmaceutical dose forms, routes of administration and containers
<https://standardterms.edqm.eu/>
- EMA/707229/2009 QRD recommendations on the expression of strength in the name of centrally authorised human medicinal products (as stated in section 1 of SPC, and in the name section of labelling and PL)
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/quality-review-documents-recommendations-expression-strength-name-centrally-authorized-human_en.pdf
- EMA/CHMP/287710/2014 Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure
<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-acceptability-names-human-medicinal-products-processed-through-centralised-procedure#current-version-section>

IL PROGETTO ePI

Il progetto ePI è sviluppato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dai Capi delle Agenzie per i Medicinali (HMA), con il sostegno del programma di finanziamento dell'Ue EU4Health.

Le informazioni elettroniche sul prodotto (ePI) si riferiscono alle informazioni sul prodotto obbligatorie ed autorizzate per i medicinali ad uso umano (i.e. il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura), in un formato semi-strutturato creato utilizzando lo Standard Comune dell'UE per l'ePI.

L'ePI ottimizza la diffusione delle informazioni sul prodotto tramite il web, le piattaforme digitali e la stampa, adattandole per essere gestite in formato elettronico.



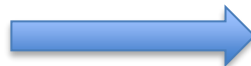
Principi chiave che deliniano i benefici dell'ePI

Quali sono le novità introdotte dalla digitalizzazioni del Foglio Illustrativo?



Page 1 of 96

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT	
Lyrica 25 mg hard capsules	
Lyrica 50 mg hard capsules	
Lyrica 75 mg hard capsules	
Lyrica 100 mg hard capsules	
Lyrica 150 mg hard capsules	
Lyrica 200 mg hard capsules	
Lyrica 300 mg hard capsules	
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION	
Lyrica 25 mg hard capsules	Each hard capsule contains 25 mg of pregabalin.
Lyrica 50 mg hard capsules	Each hard capsule contains 50 mg of pregabalin.
Lyrica 75 mg hard capsules	Each hard capsule contains 75 mg of pregabalin.
Lyrica 100 mg hard capsules	Each hard capsule contains 100 mg of pregabalin.
Lyrica 150 mg hard capsules	Each hard capsule contains 150 mg of pregabalin.
Lyrica 200 mg hard capsules	Each hard capsule contains 200 mg of pregabalin.
Lyrica 300 mg hard capsules	Each hard capsule contains 300 mg of pregabalin.



PROSPETTO LYRICA 25 MG CAPSULE DURE

Introducción

1. ¿Qué es Lyrica y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lyrica?
3. ¿Cómo tomar Lyrica?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lyrica

Contenido del envase e información adicional

Lea todo el prospecto para usted.

- Conserve este
- Si tiene alguna
- Este medicamento que usted, ya

Introducción

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Lyrica® 20 mg / ml Lösung zum Einnehmen
Pregabalin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lyrica und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lyrica beachten?

es angewendet?
mitteln, die bei Erwachsenen zur Behandlung von

Abchnitt vorlesen lassen

AUTORIZZAZIONE DEI MEDICINALI



Per essere commercializzato in Italia un medicinale deve aver ottenuto il rilascio **dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)** da parte dell'AIFA o della Commissione Europea. L'AIC viene rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di **qualità, sicurezza ed efficacia** del medicinale.

Il titolare AIC deve commercializzare il prodotto in conformità con i termini dell'autorizzazione.

Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i

-Articolo 6, comma 1)

Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007.

Articolo 6, comma 2)

Quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

CRITERI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

La valutazione del rapporto rischio-beneficio di un prodotto si basa sulla valutazione del dossier registrativo.

L'AIC viene concessa quando il **bilancio beneficio-rischio** di un medicinale è positivo, ovvero quando i benefici derivanti dall'uso di tale medicinale superano i rischi connessi al suo impiego.

Directive 2001/83 Article 1 – Definition of risk and risk/benefit balance

28. Risks related to use of the medicinal product:

— any risk relating to the quality, safety or efficacy of the medicinal product as regards patients' health or public health;

— any risk of undesirable effects on the environment.

28a. Risk-benefit balance: An evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks as defined in point 28, first indent.

PRESENTAZIONE DELLA DOMANDA DI AIC

Per ottenere l'AIC il richiedente è obbligato a presentare una domanda costituita da un dossier che contiene informazioni riguardanti aspetti chimico-farmaceutici, preclinici e clinici, strutturato secondo un formato standardizzato (CTD-documento tecnico comune). I dati e gli studi presentati a supporto della domanda di AIC devono essere conformi a orientamenti e linee guida definiti a livello europeo.

CTD (Common Technical Document)

Format standardizzato per la presentazione del dossier a support della domanda di AIC, approvato a livello internazionale utilizzato:

- per la presentazione di domande di registrazione dei prodotti medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH);
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged");
- per tutte le categorie di prodotti medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...);

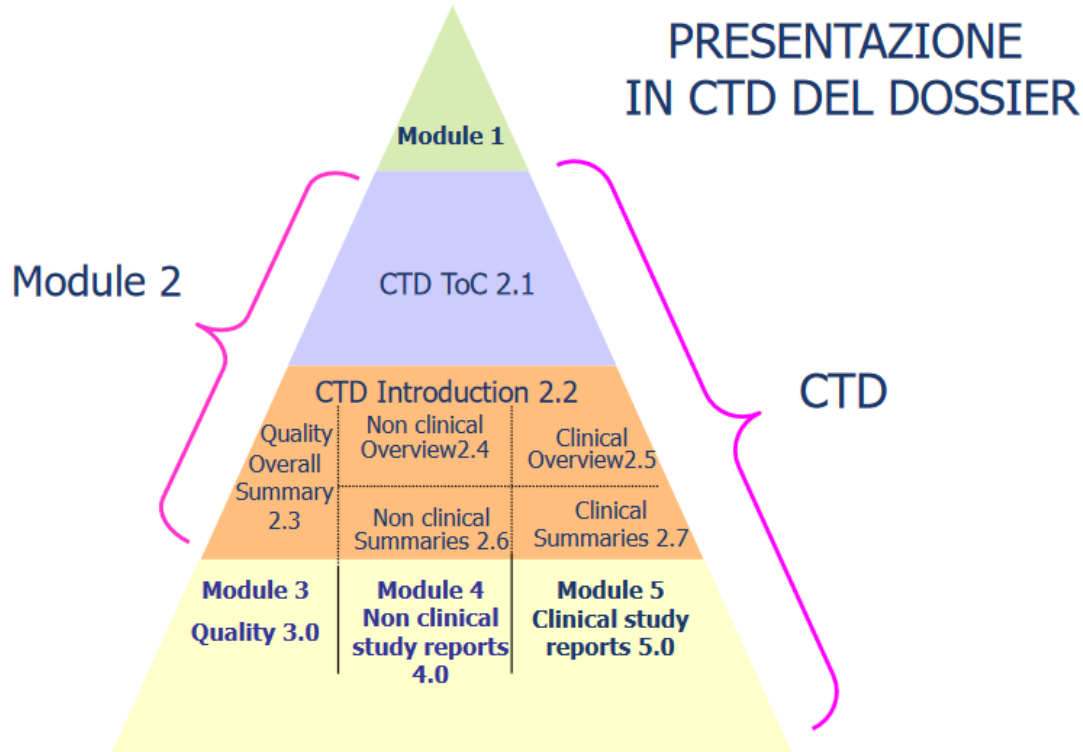
Scopo del suo utilizzo è armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati salvaguardando tempo e risorse e facilitando la revisione da parte delle agenzie regolatorie migliorandone la comunicazione.

Base giuridica (ad esempio domanda generica): determina la documentazione da presentare.

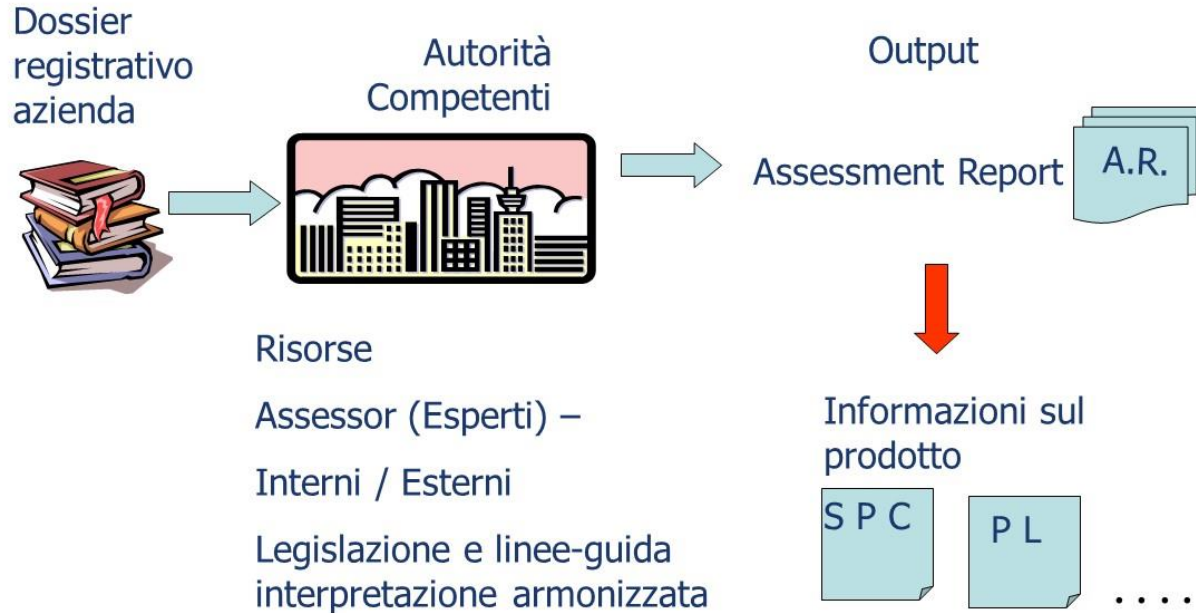
Rif. Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier

- https://health.ec.europa.eu/document/download/672171e7-8f79-41a9-a523-c82d9c07a0eb_en

CTD (Common Technical Document)



REGISTRAZIONE MEDICINALI: il processo di valutazione



TIPO DI PROCEDURA PER IL RILASCIO DELL' AIC



TIPO DI PROCEDURA PER IL RILASCIO DELL'AIC

PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	TEMPI DI DEFINIZIONE	ORGANISMI INTERESSATI
CENTRALIZZATA	TUTTI GLI STATI DELL'UE	210 giorni	EMA COMMISSIONE UE STATI MEMBRI
NAZIONALE	Solo lo Stato in cui è presentata la domanda	210 giorni	AUTORITÀ NAZIONALE
MUTUO RICONOSCIMENTO (MRP)	RMS CMSs	90 giorni	RMS CMSs – CMD (referral) EMA (arbitrato)
DECENTRATA (DCP)	RMS CMSs	210 giorni	RMS CMSs – CMD(referral) EMA (arbitrato)

RUOLO REFERENCE MEMBER STATE (RMS)

Il Reference Member State (RMS) svolge un ruolo essenziale sia nelle procedure di Mutuo Riconoscimento (MRP) che Decentrate (DCP):

- Regulatory advisor per l'Applicant
- Scientific assessor della documentazione
- Administrator della procedura europea
- Moderatore nella discussione tra Applicant e i CMS
- Central point nella procedura di Referral del CMDh
- Responsabile del Public Assessment Report (PAR)

CTS CLIENT

CTS Desktop Client (Version: 7.5.10.15106) [Stage: Production]



Communication and Tracking System

Login

Username: _____

Password: _____

LOGIN

Hosted by:



File View Reports My Procedures Egras Window Help WebClient Documents Products

Outcome reminder list Start Page Procedure-List #1

Procedure selection criteria

Domain: C H V C W C H+V C H+V

Type of Procedure: < All >

☐ incl. Product Sheet ☐ only my proc

Application Type Levels: _____

Used TimeTable: _____

Procedure Number Definition: _____

Procedure Number like: _____

Productname like: _____

MA Holder like: _____

RMS: _____ Site: _____

RMS-Contact: _____

Among CMS: _____ Site: _____

Med. Product-No.: _____ Strength/Form-counter: _____

Sequential No.: _____

FP Manufacturer like: _____

Among ATC-Codes: _____

Among Active-Substances: _____

Nature of variation: _____

Species: _____

License-No.: _____ MS: _____

Documents: _____

Status: _____

Procedure is: _____

Update List

CTS Desktop Client (Version: 7.5.10.15106) [Stage: Production]

File View Reports My Procedures Egras Window Help WebClient Documents Products

Outcome reminder list Start Page Procedure-List #1

RMS	Number	Pooling no.	BuName	Type	MAHolder	ProductName	Status	Date
IT/H/0210/001/IA/01..	SE/H/xxxx/IA/385/G		IA				Positive	10/03/2017
IT/H/0210/002/IA/01..	SE/H/xxxx/IA/385/G		IA				Positive	10/03/2017
IT/H/0210/001/IA/02..	SE/H/xxxx/IA/445/G		IA				Positive	28/05/2018
IT/H/0210/002/IA/02..	SE/H/xxxx/IA/445/G		IA				Positive	28/05/2018
IT/H/0210-1-2/IB/021			IB				Approved	11/07/2018
IT/H/0210-001/WS/..	SE/H/xxxx/WS/211		WS				Approved	29/01/2019
IT/H/0210-002/WS/..	SE/H/xxxx/WS/211		WS				Approved	29/01/2019
IT/H/0210-1-2/IB/022			IB				Approved	19/04/2019
IT/H/0210-1-2/IA/023			IA				Positive	19/07/2019
IT/H/0210-1-2/IA/024			IA				Positive	09/09/2019
IT/H/0210-1A/025/G			IA				Positive	10/01/2020
IT/H/0210-1B/026/G			IB				Approved	08/09/2020
IT/H/0210-1-2/II/027			II				Approved	29/12/2020
IT/H/0210-1-2/IA/028			IA				Positive	20/01/2021
IT/H/0210-1A/029/G			IA				Positive	24/03/2021
IT/H/0210-1-2/IA/031			IA				In process	22/03/2022
IT/H/0210-1-2/IB/030			IB				Approved	01/04/2022
IT/H/0210-1-2/II/032			II				Approved	14/03/2023
IT/H/0210/001/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/772/G		IA				Positive	28/05/2024
IT/H/0210/002/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/772/G		IA				Positive	28/05/2024
IT/H/0210/001/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/678/G		IA				Positive	30/07/2025
IT/H/0210/002/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/678/G		IA				Positive	30/07/2025
IT/H/0210-1-2/IA/035			IA				Positive	21/08/2025
IT/H/0210/001/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/953/G		IA				Positive	17/12/2025
IT/H/0210/002/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/953/G		IA				Positive	17/12/2025
IT/H/0210/001/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/1011/G		IA				Positive	26/01/2026
IT/H/0210/002/IA/03..	SE/H/xxxx/IA/1011/G		IA				Positive	26/01/2026
IT/H/0210-001/WS/..	SE/H/xxxx/WS/1156		WS				Submitted	20/02/2026
IT/H/0210-002/WS/..	SE/H/xxxx/WS/1156		WS				Submitted	20/02/2026

Criteria Result

104 Procedures listed

thun183

LA BASE LEGALE

La base legale è il riferimento normativo in base al quale è possibile richiedere l'AIC, identifica il tipo di documentazione da presentare a supporto della domanda.

- ❖ Dossier completo: i requisiti sono definiti dall'**art. 8(3)** della Direttiva 2001/83 e s.m.i.
- ❖ Dossier "abridged": le varie tipologie di domanda abbreviata sono definite dall'**art. 10** della Direttiva 2001/83 e s.m.i.:
 - **10(1)**: generico puro
 - **10(3)**: domanda ibrida (indicazioni differenti, diversa forma farmaceutica, prodotti topici ad azione locale)
 - **10.a**: domanda bibliografica
 - **10.b**: combinazione fissa di principi attivi noti

LE VARIAZIONI

Nel tempo le AIC possono andare incontro a modifiche, sospensioni, revoche, rinnovi, estensioni dell'AIC e ritiri dal commercio. Tali modifiche discendono da precisi obblighi normativi da osservare per l'intera vita di un farmaco.

Che cosa si intende per Variazione?

Qualsiasi modifica al dossier registrativo sulla base del quale un'Autorità Competente ha rilasciato una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

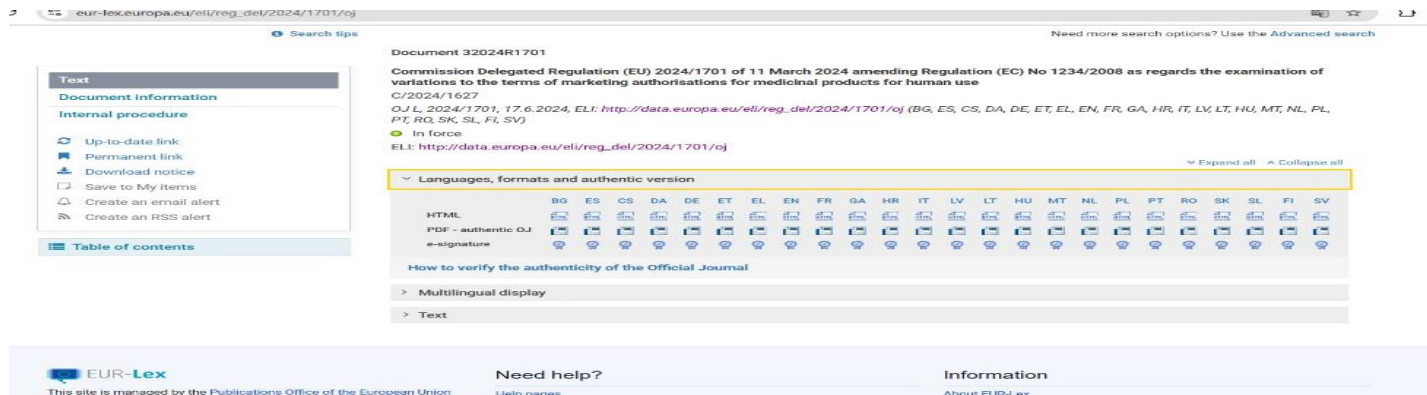
REGOLAMENTO 1234/2008/CE

(concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari)

- In vigore dal 1° gennaio 2010 , sostituisce il Regolamento 1084/2003/EC.
- Nato dall'esigenza di rendere il sistema più flessibile e ottimizzare il lavoro legato alle modifiche alle AIC garantendo al contempo il medesimo livello di protezione della salute pubblica.
- Modificato dal **Regolamento EU 712/2012** (3 agosto 2012), dal **Regolamento Delegato (UE) 2021/756** (24 marzo 2021) e dal **Regolamento Delegato (UE) 1701/2024** (in vigore dal 1° gennaio 2025).

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2024/1701 del 11.03.2024

Il 1° gennaio 2025 è entrato in vigore il Regolamento Delegato (UE) 1701/2024 che modifica l'attuale Regolamento 1234/2008/CE riguardante l'esame delle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di medicinali per uso umano.



Document 32024R1701

Commission Delegated Regulation (EU) 2024/1701 of 11 March 2024 amending Regulation (EC) No 1234/2008 as regards the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use

C/2024/1627
O.J. L 2024/1701, 17.6.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, GA, HR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV)

In force
ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1701/oj

Expand all Collapse all

Languages, formats and authentic version

	BG	ES	CS	DA	DE	ET	EL	EN	FR	GA	HR	IT	LV	LT	HU	MT	NL	PL	PT	RO	SK	SL	FI	SV
HTML																								
PDF - authentic OJ																								
e-signature																								

How to verify the authenticity of the Official Journal

Multilingual display

Text

EUR-Lex
This site is managed by the Publications Office of the European Union

Need help?
Help pages

Information
About EUR-Lex

BEST PRACTICE GUIDES DEL CMDh



 RSS |  Sitemap |  Contact

About HMA

Human Medicines

Veterinary Medicines

You are here: [Home](#) > [Human Medicines](#) > [CMDh](#) > [Procedural Guidance](#) > [Variation](#)

CMDh

About CMDh
Statistics
Agendas and Minutes
Press Releases
COVID-19
Nitrosamine impurities

Procedural Guidance

General Info
Application for MA
eSubmissions
Genetics
Applicant's Responses
Renewal
Consultation with target patient groups
Variation
Revised Variations Framework
Art 5 recommendations
USR
Art 61.3 Procedure
Post Referral Phase



VARIATION PROCEDURE

- Guidance on the application of the revised variations framework

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader** ([click here to download](#))

- Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure
 - Chapter 1: CMDh BPG for the Allocation of the Mutual Recognition Variation Number for Type I Notifications, Type II Variations, Grouping and Worksharing (October 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 2: Procedure for Automatic Validation of Mutual Recognition Procedures for Variations (October 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 3: CMDh BPG for the Processing of Type IA Minor Variations (Notifications) in the Mutual Recognition Procedure (January 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 4: CMDh BPG for the Processing of Type IB Minor Variations (Notifications) in the Mutual Recognition Procedure (October 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 5: CMDh BPG for the Handling of Type II Variations in the Mutual Recognition Procedure (October 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 6: CMDh BPG for the Processing of (Super-)Grouped Applications in the Mutual Recognition Procedure (October 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 7: CMDh BPG on Variation Worksharing (December 2025) [[Track version](#)]
 - Chapter 8: CMDh BPG on CMDh Recommendations on Unforeseen Variations (October 2024) [[Track version](#)]
 - Chapter 9: CMDh BPG on fast track procedure for annual update of Human Influenza Vaccines (October 2025) [[Track version](#)]

Advice from CMDh

Templates

CMD Working Parties / Working Groups

Pediatric Regulation

Pharmacovigilance

Falsified Medicines

Questions & Answers

Contact Points

Recently Published
History

MRU Product Index

Pharmacovigilance

Availability of Medicines

Publications and reports

National Contacts

- EMA/CMDh Explanatory notes on Variation Application Form - Human medicinal products only (December 2025) [[Track version](#)]
- Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products (October 2025) [[Track version](#)]
- Position paper on common grounds seen for invalidation/delaying day 0 for variations (October 2025) [[Track version](#)]
- Data requested for Variations and/or Renewal Applications in the MRP/DCP which are not stated in the current EU legislation and/or in Volume 2B, Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD) and/or in the EEA approved Guidelines / Recommendation papers (October 2025) [[Track version](#)]
- Mock-ups, Specimens and Samples for variations (October 2025) [[Track version](#)]
- Languages to be used for Marketing Authorisation Application (MAA), Variations and Renewals - Please see Application for MA
- Requirements on submissions for Variations and Renewals within MRP and National Procedures

QUESTIONS & ANSWERS ON VARIATIONS

- Questions and answers

TEMPLATES ON VARIATIONS

- Templates Type II variation "Preliminary Variation Assessment Report" and "Type II variation Final Variation Assessment Report"
- Cover letter for Variation Applications in the Mutual Recognition Procedure

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html>

REGOLAMENTO DELEGATO(UE) 2024/1701 – Applicabilità

Il Regolamento (UE) 1701/2024 è applicabile alle variazioni **attuata**e **presentate** a partire dal 1° gennaio 2025.

Le domande di variazione presentate prima del 1° gennaio 2025 continueranno a seguire le attuali disposizioni definite nel Regolamento (CE) n. 1234/2008, modificato dal Regolamento delegato (UE) 2021/756 della Commissione, fino alla loro validità.

Le disposizioni dettate dal nuovo Regolamento delegato 1701/2024/UE possono essere considerate accettabili se applicate **ai medicinali omeopatici con AIC Nazionale**.

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.: definizioni



Articolo 2:

- C.2) per «**variazione minore di tipo IA**» si intende una modifica avente soltanto un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- C.3) per «**variazione maggiore di tipo II**» si intende una modifica che non costituisce un'estensione e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- C.5) per «**variazione minore di tipo IB**» si intende una modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione;
- C.4) per «**estensione** dell'autorizzazione all'immissione in commercio » o «estensione» si intende una modifica di cui all'allegato I, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato
 - Modifiche dei principi attivi (diverso sale, diverso estere, isomero diverso o miscela di isomeri, ecc.);
 - Modifica del dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione

VARIAZIONE MINORE DI TIPO IA/IAin: implementazione

Le variazioni sono implementate prima della presentazione e della relativa notifica alle autorità competenti e devono essere comunque notificate nei 12 mesi successivi (ad eccezione delle variazioni classificate come IAin, che devono essere notificate immediatamente alle autorità competenti).

Tempistica: 30gg

N.B. Questa tipologia di variazione può essere o approvata o bocciata

VARIAZIONE MINORE DI TIPO IB: implementazione

Le variazioni minori di tipo IB sono notificate dal titolare a tutte le autorità pertinenti. Se la notifica è ritenuta valida, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento ne conferma il ricevimento, previa consultazione degli altri Stati membri interessati. Qualora entro 30 giorni dalla conferma di ricevimento non venga espresso un parere negativo, la variazione si considera approvata da tutte le autorità competenti. In caso di parere negativo motivato, il titolare può presentare entro 30 giorni una notifica modificata; in assenza di modifica, la richiesta si considera respinta.

Tempistica: 30gg + 7 gg (validazione)

VARIAZIONE MAGGIORE DI TIPO II: implementazione

Possono essere implementate solo dopo formale approvazione.

A seconda dei casi possono essere approvate o respinte.

È possibile formulare richieste di integrazione documentale (clock stop).

Tempistiche: 30 gg, 60 gg, 90 gg (+ 14 gg di validazione)

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.:

Articolo 7 -Raggruppamento delle variazioni (GROUPING)

1. Qualora siano notificate o richieste diverse variazioni, per ogni variazione richiesta è presentata una notifica o una domanda separata, in conformità ai capi II, III o all'articolo 19, secondo i casi.
2. In deroga al paragrafo 1:

GROUPING per 1 MEDICINALE: possibilità di presentare un'unica domanda per più variazioni apportate ad una autorizzazione. Può contenere:

- solo modifiche di Tipo IA (Annual update)
- modifiche di tipo IA, IB e II ed estensioni.

GROUPING per PIÙ MEDICINALI: possibilità di presentare un'unica domanda per una o più variazioni apportate a più autorizzazioni appartenenti allo stesso titolare. Può contenere:

- solo modifiche di tipo IA (SUPER-GROUPING)
- modifiche di tipo IA, IB e II apportate a più medicinali puramente nazionali autorizzati in un solo Stato Membro

GROUPING: principi generali

- Un Grouping di variazioni deve essere giustificato dal Titolare AIC nella domanda di variazione (Annex III)
- Possono essere raggruppate modifiche che sono:
 - consequenziali e/o correlate, in tal caso ha senso una loro revisione simultanea;
 - non correlate tra loro (annual update);
 - identiche per tutti i medicinali coinvolti

Tempistica: seguono la tempistica della variazione di livello più alto (es. grouping composto da variazioni tipo IB e II sarà gestito come una tipo II).

N.B. Possibilità di **approvazione parziale** del Grouping ove una o più variazioni appartenenti allo stesso siano ritenute non accettabili.

REGOLAMENTO 1234/2008/CE e s.m.i.:

Articolo 20-Procedura di condivisione del lavoro (Worksharing)

In deroga all'articolo 7, paragrafo 1 ..., qualora una variazione minore di tipo IB, una variazione maggiore di tipo II o un raggruppamento di variazioni ..., non contenente estensioni si riferisca a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, il titolare di tali autorizzazioni può seguire la procedura ... del presente articolo.

- Nel WS possono essere inseriti più medicinali di uno stesso Titolare autorizzati secondo: MR; puramente nazionali in più Stati Membri; una combinazione di MR/nazionali.
- L'Autorità di riferimento (RA) può essere uno degli Stati membri coinvolti nella procedura, se una delle AIC è centralizzata, l'EMA funge da RA.
- Il WS si applica a variazioni IB o II (può includere anche variazioni IA), ad un Grouping di variazioni ma non ad estensioni.
- Non copre variazioni relative a diverse AIC puramente nazionali in un solo Stato Membro (Grouping nazionale di più medicinali).

PRINCIPALI NOVITÀ del Regolamento delegato (UE) 2024/1701

- Nuove modalità di presentazione per **variazioni IA**
- Obbligo di presentazione come «**Annual Update IA**»
- Procedura **Super-Grouping** per variazioni IA
- Procedura di **Worksharing** obbligatoria o opzionale

NUOVE MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DELLE VARIAZIONI DI TIPO IA

Le variazioni IA possono essere presentate **solo come raggruppamenti**:

- Annual Update IA (1 MA, le variazioni incluse non devono essere necessariamente correlate tra loro)
- Super-Grouping IA/Iain (più MA, la(e) modifica(he) deve(ono) essere identica(he) per tutti i prodotti e possono non essere correlate tra loro)
- Grouping tipo IB/Tipo II (1 MA, la singola modifica inclusa deve essere correlata con le altre)
- Worksharing (I, II)
- Grouping di più MA puramente nazionali in un solo SM (le modifiche devono essere identiche per tutte le MA)

OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME “ANNUAL UPDATE IA”

- La presentazione come “single variation” delle IA solo eccezionalmente in casi specifici e appropriatamente giustificati con motivazione obbligatoria da indicare nella cover letter e nell’application form.
- Le IA in possono continuare ad essere presentate come «single variation».
- Non si tratta di una specifica procedura ma della presentazione obbligatoria di una o di più variazioni IA entro **tra i 9 e 12 mesi** dalla data di implementazione della variazione di Tipo IA più vecchia inserita.
- Le variazioni IA implementate dopo il 1° gennaio 2025 compreso, **devono** essere presentate in un unico raggruppamento come «Annual Update».

OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME "ANNUAL UPDATE IA"

New

- Le variazioni IA inserite nell'Annual Update devono riportare obbligatoriamente in AF le date di implementazione di ciascuna modifica.
- Nell'Annual Update IA le variazioni possono NON essere correlate tra di loro (es. modifiche principio attivo/modifiche prodotto finito).
- Nell'Annual Update IA potranno essere inserite anche le variazioni IAin, purché l'implementazione delle stesse sia avvenuta immediatamente prima della presentazione dell'Annual Update IA. In caso contrario dovranno essere presentate come "single variation".

OBBLIGO DI PRESENTAZIONE COME "ANNUAL UPDATE IA"

- Ad esempio, se un Titolare ha implementato tre variazioni di Tipo IA sulla stessa autorizzazione, il 1° febbraio 2025, il 7 marzo 2025 e il 21 aprile 2025, l' "Annual Update", che raggruppa le tre variazioni sarebbe previsto tra il 1° novembre 2025 (9 mesi dopo il 1° febbraio 2025) e il 1° febbraio 2026 (12 mesi dopo il 1° febbraio 2025), poiché la prima data di implementazione delle variazioni incluse nel raggruppamento è il 1° febbraio 2025, salvo che non ricada in una eccezione.
- Tutte le variazioni implementate tra i 9 e i 12 mesi e non ancora notificata ad AIFA, devono essere incluse nell' "annual update".
- Non è accettabile la presentazione se non si sono ancora raggiunti i 9 mesi.



Sono previste da linea guida CMDh e da AIFA delle **ECCEZIONI**

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- possibilità di raggruppare **una o più variazioni IA/IAin** per **più medicinali** di uno **stesso Titolare AIC** in un unico "Super-Grouping".
- per Super-Grouping relativi a modifiche del gruppo A o B possono essere inseriti:
 - più medicinali di MR/DCP
 - combinazione di medicinali MR/DCP e puramente nazionali
 - medicinali puramente nazionali in diversi Stati Membri **New**
- per Super-Grouping relativi a modifiche del **gruppo C** possono essere inseriti:
 - più medicinali di MR/DCP con **stesso RMS (no puramente nazionali)**. **New**

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- Non copre variazioni relative a diverse AIC puramente nazionali in un solo Stato membro (trattasi di Grouping).
- Non è possibile includere contemporaneamente medicinali approvati tramite procedura centralizzata e non centralizzata (solo per un problema tecnico informatico).
- non può essere inserita una MA che prevede forme farmaceutiche e/o dosaggi autorizzati con procedure diverse (medicinale con confezioni nazionali e confezioni MR/DC).

PROCEDURA DI SUPER-GROUPING PER VARIAZIONI IA/IAIN

- Le modifiche proposte devono essere identiche e non specifiche per il prodotto.
- Non è necessario che le variazioni siano correlate tra loro.
- Il Super-Grouping può comportare un'approvazione parziale.
- Se il Super-Grouping coinvolge tanti prodotti (es. cambio del nome del titolare in Italia per più di 100 prodotti) è possibile gestire questo cambio con più Super-Grouping.

SUPER-GROUPING: pre-submission phase

- Richiesta inviata dal MAH all'indirizzo del CMDh contact point dell'Autorità competente prescelta con allegata la lettera di intenti (LoI) che riporti:
 - Elenco delle MA interessate (anche come Annex separato)
 - Giustificazione che tutte le MA interessate sono considerate appartenenti allo stesso MAH
 - Descrizione della/e variazione/i
 - Autorità di riferimento (RA) preferita
 - Data di presentazione pianificata
- Assegnazione del numero sequenziale della procedura (IT/H/XXXX/.../G)
 - nel caso in cui tutti i prodotti siano dello stesso RMS, questo deve fungere da RA;
 - è possibile rifiutarsi se lo Stato Membro sta gestendo un numero elevato di procedure;
 - nel caso in cui nessun Stato Membro accetti, la scelta verrà effettuata dal CMDh.
- Comunicazione al MAH del numero di procedura

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

La valutazione condivisa di una o più variazioni presentate simultaneamente per più medicinali dello stesso Titolare AIC o di **diversi Titolari AIC** (in casi giustificati e previa approvazione delle autorità competenti)

- Worksharing **obbligatorio** per una o più variazioni su **più medicinali** dello **stesso Titolare AIC**.

New
- Worksharing **opzionale** per una o più variazioni su **più medicinali** di **diversi Titolari AIC** (in casi giustificati e previa approvazione delle autorità competenti).
- Le tempistiche del Worksharing vengono allineate alla variazione di livello più alto (Tipo II o Tipo IB).

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

- Nel WS possono essere inseriti medicinali di uno stesso Titolare autorizzati secondo:
 - mutuo riconoscimento
 - puramente nazionali in più Stati Membri
 - una combinazione di MR/nazionali
- Se una delle AIC è centralizzata, l'EMA funge da autorità di riferimento (RA).
- Non copre variazioni relative a diverse AIC puramente nazionali in un solo Stato Membro (Grouping nazionale di più medicinali).
- Possono essere incluse variazioni IA in un WS che comprende variazioni IB o II.
- Non è consentita l'inclusione di estensioni di linea.
- Si applica a Grouping di variazioni.

WORKSHARING: PRE-SUBMISSION

Il MAH invia all'indirizzo del CMDh contact point dell'Autorità Competente prescelta la richiesta di accettazione del WS e del numero, almeno 2 settimane prima dalla data pianificata per la sottomissione, con allegata la Lettera di intenti (LoI).

Le informazioni contenute nella pre-submission devono essere:

- Elenco delle MA interessate.
- Giustificazione che tutte le MA interessate sono considerate appartenenti allo stesso titolare.
- Descrizione della/e variazione/i con la dichiarazione che non vi è bisogno di un assessment specifico per ogni prodotto.
- Lista in ordine di preferenza delle Autorità Competenti.
- Nel caso non venga scelta l'autorità competente con il numero maggiore di MA, il MAH deve specificarne il motivo.
- Data pianificata per la sottomissione.

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)

l'Autorità competente
prescelta **entro 7 giorni**

- può accettare il WS assegnando il numero di WS (IT/H/XXXX/WS/CCC)
- può rifiutare il WS se sta gestendo un numero elevato di procedure
- Se nessuna autorità accetta, il MAH deve informare il CMDh

Quando l'autorità competente accetta di agire come RMS informa e invia il numero di procedura sequenziale solo all'azienda e non più al CMDh per la ratifica.

New

PROCEDURA DI WORKSHARING (WS)



Non è possibile per un singolo Stato Membro di rifiutarsi di partecipare al WS proposto dal MAH se rispetta i requisiti del Regolamento Variazioni.



Prodotti non armonizzati o che in passato hanno implementato parzialmente le informazioni devono essere coinvolti obbligatoriamente nelle procedure di WS, in modo da poterne garantire l'armonizzazione e la discussione tra gli Stati Membri.

New

CLASSIFICATION GUIDELINE

La codifica delle tipologie di variazioni non fa più parte, come in precedenza, del Regolamento (annex non modificabile), ma di una linea guida che può essere aggiornata in base a nuove informazioni e/o decisioni.

Si è scelta la via della guideline, perché più flessibile e quindi può consentire un aggiornamento regolare dell'elenco delle variazioni (ad es. ogni 2 anni), in modo da rendere questo il più esaustivo possibile.

La Linea guida sulle variazioni classifica le variazioni di tipo IA, IB e tipo II.

New

La nuova Linea guida sulla Classificazione delle variazioni è entrato in vigore il **15 gennaio 2026**.

CLASSIFICATION GUIDELINE

- Se **una o più condizioni** per una **variazione di tipo IA** non sono soddisfatte, la variazione può essere presentata come **"Tipo IB per default"** con lo stesso codice.

La variazione non può essere classificata come **IB per default** se:

- è specificamente classificata come variazione maggiore di tipo II nell'allegato;
- è classificata come tipo II in una raccomandazione ai sensi dell'art. 5 del Regolamento Variazioni;
- il MAH ritiene che la modifica possa avere un impatto significativo su qualità, sicurezza o efficacia del medicinale.

Se l'autorità competente ritiene che la variazione presentata come **IB per default** possa avere un impatto significativo su qualità, sicurezza o efficacia, può richiedere che la domanda sia aggiornata e trattata come variazione di tipo II.

- Qualora la modifica non sia classificata nella linea guida l'azienda può richiedere al CMDh di individuare una classificazione (classificazione secondo Art. 5).

CLASSIFICATION GUIDELINE

		Gazzetta ufficiale dell'Unione europea	IT Serie C
		C/2025/5045	22.9.2025
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	

CLASSIFICATION GUIDELINE: struttura e contenuto



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



VARIAZIONI DEL GRUPPO «E» AMMINISTRATIVE: esempi

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.

VARIAZIONI DEL GRUPPO «E» AMMINISTRATIVE: esempi

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 – Active Substance Master File), 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 _{BN}
(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 _{BN}
(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. Lubicazione 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.

VARIAZIONI DEL GRUPPO «Q» QUALITATIVE: esempi

Q. MODIFICHE QUALITATIVE

Q.1 Principio attivo

Q.1.a) Fabbricazione

Q.1.a.1

Q.1.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 costituzione di un sito di fabbricazione di un principio attivo o di un prodotto intermedio	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6
(b)	Aggiunta o costituzione di un sito di fabbricazione di un principio attivo o di un prodotto intermedio che richiede un aggiornamento significativo della pertinente sezione del fascicolo relativo 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 biodegradabilità		II
(c)	Aggiunta o costituzione 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
(d)	Aggiunta o costituzione di un sito di fabbricazione di: — un principio attivo biologico; — una materia prima vegetale (un materiale ausiliario/ un prodotto intermedio biologico) o utilizzata nella fabbricazione di un principio attivo biologico che porta avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del prodotto finito, oppure — una materia prima per la quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o del rischio di encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE)		II
(e)	Aggiunta o costituzione 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 (semplice raccolta selvaggia o coltivata)		1, 4, 5, 6, 7, 8
(f)	Aggiunta di un sito di fabbricazione del principio attivo corroborata da un ADMF		II
(g)	Aggiunta o costituzione di un sito di fabbricazione responsabile della sterilizzazione del principio attivo mediante un metodo della farmaceutica europea		1, 2, 4, 9
(h)	Aggiunta o costituzione di un sito di fabbricazione responsabile della microincapsulazione del principio attivo	2, 4	1, 4, 5

Q.1.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

Modello delle prove di controllo della qualità per il principio attivo, la materia prima o il prodotto intermedio			
(i)	Aggiunta o costituzione di un sito di controllo dei lotti/prova del principio attivo o della materia prima/prodotto intermedio utilizzato/o nella fabbricazione di un principio attivo biologico, applicando una procedura analitica biologica/immunologica/ immunochimica	1, 9, 10	IB
(j)	Aggiunta o costituzione 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	1A
Altre			
(k)	Aggiunta o costituzione di un impianto di stoccaggio per la banca di cellule primaria e/o le banche cellulari di lavoro	7	1A
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 lotti) e le procedure analitiche, il metodo di preparazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento dettagliato di sintesi sono identici a quelli già approvati.			
2. Per i principi attivi vegetali, l'origine geografica, la produzione della materia prima/totale vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.			
3. Il principio attivo non è una sostanza biologica o sterile.			
4. 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 e/o della conformità all'attuale Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per un umano o veterinario.			
5. La specifica del principio attivo relativa alla dimensione delle particelle e la corrispondente procedura analitica rimangono le stesse.			
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'AMF, 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/totale vegetale e il processo di fabbricazione del principio attivo vegetale sono identici a quelli già approvati.			

Q.1.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 farmaceutica 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 Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per un umano o veterinario. 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/uti finali e propri.		
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 riferite alla materia prima vegetale (compresi nome scientifico binominale e parte della pianta), stato fisico, solvente di estrazione (naturale e concentrazione), rapporto medicinale/estratto (DER – drug extract ratio) 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 – Good Agricultural and Collection Practices) 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 – Good Manufacturing Practices) 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 alla 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 sulla GMP tra il paese interessato e l'UE: una prova della conformità alla 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 sulla 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 6.19 (che predefiniscono i criteri di accettazione), dal vecchio sito al nuovo sito (e a un nuovo laboratorio di prova).		

VARIAZIONI DEL GRUPPO «Q» QUALITATIVE: esempi

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 ₂₄
(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.

VARIAZIONI DEL GRUPPO «C» SICUREZZA: esempi

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 situazione 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 _{SM}
(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

- 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

- 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.
- 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.
- Informazioni aggiornate sul prodotto.

VARIAZIONI DEL GRUPPO «C» SICUREZZA: esempi

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 _{2N}
(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.

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

Article 5

Recommendation on unforeseen variations

1. Prior to the submission of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a holder may request a recommendation on the classification of the variation as follows:



**RECOMMENDATION OF THE COORDINATION GROUP FOR MUTUAL
RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES - HUMAN
(CMDh)
ON THE CLASSIFICATION OF AN UNFORESEEN VARIATION
TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008, as amended				
Section of the Classification Guideline	Date issued	Summary of the proposed change	Proposed classification	Proposed conditions, where relevant
E. ADMINSTRATIVE CHANGES				
Q. QUALITY CHANGES				
Q.I. Active Substance				
Q.I.a) Manufacture				
Q.I.b) Control of active substance				
Q.I.c) Container closure system				
Q.I.d) Stability				
Q.II. Finished Product				
Q.II.b) Manufacture				
Q.II.c) Control of excipients				
Q.II.d) Control of finished product				
Q.II.e) Container closure system				
Q.III CEP/TSE/monographs				
Q.IV Medical Devices				
C. SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES				
OTHER PROPOSED CHANGES NOT RELEVANT FOR CLASSIFICATION				
OTHER CHANGES - CLASSIFICATION TO BE CONFIRMED				

ARTICOLO 5 (Regolamento 1234/2008 e s.m.i.)

Le variazioni classificate ai sensi dell'Art. 5 prima dell'entrata in vigore della nuova *Classification Guideline* sono state ricomprese nella stessa.

C.I.z	22/03/2010	Submission of results of assessments carried out on target patient groups in order to comply with Article 59(3) of Directive 2001/83/EC and any resulting change to the Package Leaflet.	IB*
-------	------------	--	-----



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.

Come vengono attualmente presentate le variazioni?

Le domande di variazione, richieste all'Ufficio PPA dovranno essere presentate sul portale variazioni di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it>) strutturate **in formato eCTD**.

Deve essere obbligatorio utilizzato **il Common European Submission Portal (CESP)** per la trasmissione di qualunque tipo di documentazione riguardante le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate.

Nelle more di una piena integrazione dei sistemi AIFA con il portale CESP, tutta la documentazione dovrà essere trasmessa contestualmente anche attraverso il portale variazioni.

(Comunicato AIFA del 7/04/2022)

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

Le domande di variazioni dovranno essere presentate sul portale Variazioni di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it>) strutturate in formato eCTD, senza il contestuale deposito cartaceo della documentazione originale. Con riferimento alle sole domande di procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata con IT RMS, dove è prevista la presenza di documentazione originale, dovrà essere allegata la dichiarazione sostitutiva prevista dal comunicato disponibile sul sito AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-modalita-presentazione-documentazione-domanda-variazione-o-rinnovo-aic>.

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

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

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

ASSEGNAZIONE CODICE PRATICA

Codice univoco che identifica la singola istanza, viene assegnato automaticamente dal sistema quando viene presentata la variazione

Fotografia dell'attuale Format del codice pratica

VARIAZIONI NAZIONALI

N1X/ANNO/numerazione
progressiva
N=NAZIONALE
1= TIPO 1
X= A o B a seconda della
tipologia
Es. N1A/2026/1
N1B/2026/3451

VARIAZIONI MR/DC

C1X/ANNO/numerazione
progressiva
C=MR/DC
1= TIPO 1
X= A o B a seconda della
tipologia
Es. C1A/2026/1
C1B/2026/3451

CODICE PROCEDURA EUROPEO

Lo schema è il seguente:

CC/D/xxxx/00V/QQ/sss

Dove:

CC = codice a due lettere del RMS (es IT)

D = Dominio (H)

xxxx = contatore medicinale

00V= dosaggio associato a forma farmaceutica es.001,002,003

QQ = tipologia (e.g. IA, IB,II)

Sss = sequenziale variazione

Se è un Grouping +(G)

Esempio: NL/H/0236/001/IB/027/G

CODICE PROCEDURA EUROPEO

Per i WS e i Super-Grouping lo schema è il seguente:

CC/D/xxxx/QQQQ/sss

Dove:

codice a due lettere del RMS (es IT)

D = Dominio (H)

xxxx = contatore medicinale

QQQQ = identificatore (e.g. WS)

Sss = sequenziale variazione

Esempio: AT/H/xxxx/WS/007

APPLICATION FORM

Tutte le informazioni inerenti il medicinale e la variazione sono presenti in Application Form.

- <https://esubmission.ema.europa.eu/eaf/>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-applicants-preparation-precise-scope-section-variation-application-form_en.pdf

Inoltre troviamo:

- Contact point Aziendale
- Tipologia variazione
- Present/proposed (a seconda dei casi)
- Se e su quali stampati impatta
- CMS ai quali viene presentata per MR/DC

Public Health

[Home](#) > [Medicinal products](#) > [Eudralex](#) > [EudraLex - Volume 2](#)

EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

PAGE CONTENTS

[Volume 2A - Procedures for marketing authorisation](#)

[Volume 2B - Presentation and content of the dossier](#)

[Volume 2C - Regulatory Guidelines](#)

Volume 2 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains a list of regulatory guidelines related to procedural and regulatory requirements such as renewal procedures, dossier requirements for Type IA/IB variation notifications, summary of product characteristics (SmPC), package information and classification for the supply, readability of the label and package leaflet requirements.

The Notice to Applicants below has been prepared by the European Commission, in consultation with the competent authorities of the Member States and the European Medicines Agency (EMA) . This Notice has no legal force and does not necessarily represent the final views of the Commission. In case of doubt, therefore, reference should be made to the appropriate Union Directives and

PAGE CONTENTS

[Volume 2A - Procedures for marketing authorisation](#)

Volume 2B - Presentation and content of the dossier

[Volume 2C - Regulatory Guideline](#)

[Latest updates](#)

[Documents](#)

Volume 2B - Presentation and content of the dossier

[Notice to Applicants, Volume 2B](#) EN *** incorporating the Common Technical Document (CTD) (May 2008).

Electronic Application Forms

The use of the electronic Application Forms (eAF) is mandatory for all procedures from 1 January 2016. The eAFs must be used for all applications: authorisations, variations and renewals.

- [eSubmission : EU Electronic Application Forms](#) (Module 1.2 application, variation and renewal forms)
- [Questions and Answers](#) EN *** (February 2008)
- **User guide for the electronic application form**
 - The User guide for the electronic application form is available on both [CMDh website](#) [and eSubmission website](#).
To be noted that this guide is not a NTA document anymore and hyperlinks are available on this page for information. Regular update of this common document (for centralised and decentralised applications) will be available directly on these websites.
- **Electronic Common Technical Document (eCTD)**
 - [EU Module 1 Specification](#)
- **Change Control Process for European eCTD Standards**
 - [Change Control Process for European eSubmission Standards](#)
 - [Electronic Submission Change Request Q&A Form](#)

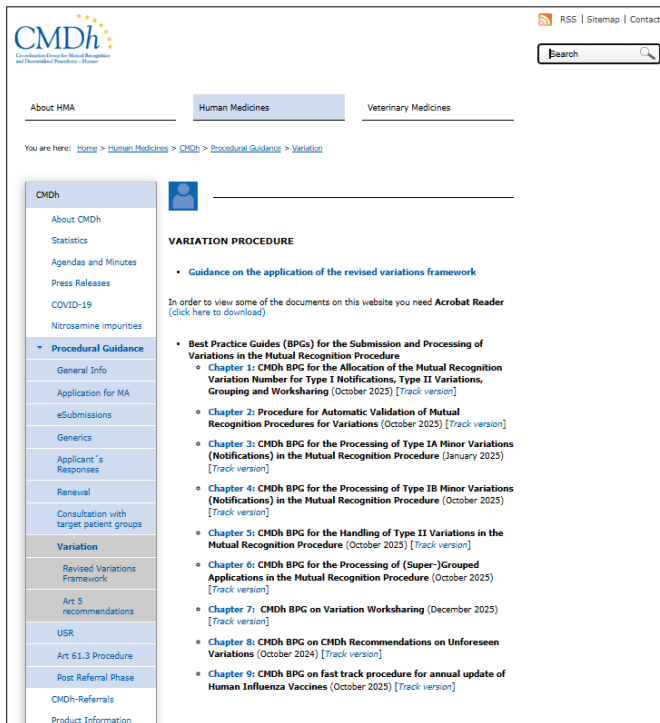
Content and requirements of application forms

From 1 January 2016 the paper (Word) application forms are not to be used for submissions

VARIAZIONI PROCEDURE MR/DC

- Le variazioni di MR/DC sono presentate per medicinali autorizzati con procedura di Mutuo Riconoscimento o Decentrata.
- Il RMS (Reference Member State) è lo Stato Membro dell'Unione Europea che agisce come 'Stato Membro di Riferimento'.
- I CMS (Concerned Member State) sono i Paesi dell'Unione Europea in cui viene contestualmente richiesta la variazione.
- Il RMS valuta la documentazione e predispone il rapporto di valutazione scientifica (ove previsto); i CMS forniscono commenti (se previsti) al fine di raggiungere un accordo sull'accettabilità della variazione in tutti gli stati coinvolti nella richiesta.
- Il richiedente della variazione presenterà contemporaneamente la documentazione richiesta per la stessa a RMS e CMS.

BEST PRACTICE GUIDES DEL CMDh



The screenshot displays the CMDh (Committee for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) website. The header includes the AIFA logo, the CMDh logo, and navigation links for RSS, Sitemap, and Contact. A search bar is located in the top right corner. The main navigation bar features tabs for 'About HMA', 'Human Medicines', and 'Veterinary Medicines'. Below this, a breadcrumb trail indicates the current location: 'You are here: Home > Human Medicines > CMDh > Procedural Guidance > Variation'. The left sidebar contains a menu with categories like 'About CMDh', 'Statistics', 'Agendas and Minutes', 'Press Releases', 'COVID-19', 'Nitrosamine impurities', 'Procedural Guidance' (selected), 'General Info', 'Application for MA', 'eSubmissions', 'Generics', 'Applicant's Responses', 'Renewal', 'Consultation with target patient groups', 'Variation', 'Revised Variations Framework', 'Art. 5 recommendations', 'USR', 'Art. 61.3 Procedure', 'Post Referral Phase', 'CMDh-Referrals', and 'Product Information'. The main content area is titled 'VARIATION PROCEDURE' and lists several key documents: 'Guidance on the application of the revised variations framework', 'Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure' (with sub-chapters 1 through 9), and 'In order to view some of the documents on this website you need Acrobat Reader (click here to download)'.

CMDh
Committee for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

About HMA | Human Medicines | Veterinary Medicines

You are here: [Home](#) > [Human Medicines](#) > [CMDh](#) > [Procedural Guidance](#) > [Variation](#)

CMDh

- About CMDh
- Statistics
- Agendas and Minutes
- Press Releases
- COVID-19
- Nitrosamine impurities
- Procedural Guidance**
- General Info
- Application for MA
- eSubmissions
- Generics
- Applicant's Responses
- Renewal
- Consultation with target patient groups
- Variation**
- Revised Variations Framework
- Art. 5 recommendations
- USR
- Art. 61.3 Procedure
- Post Referral Phase
- CMDh-Referrals
- Product Information

VARIATION PROCEDURE

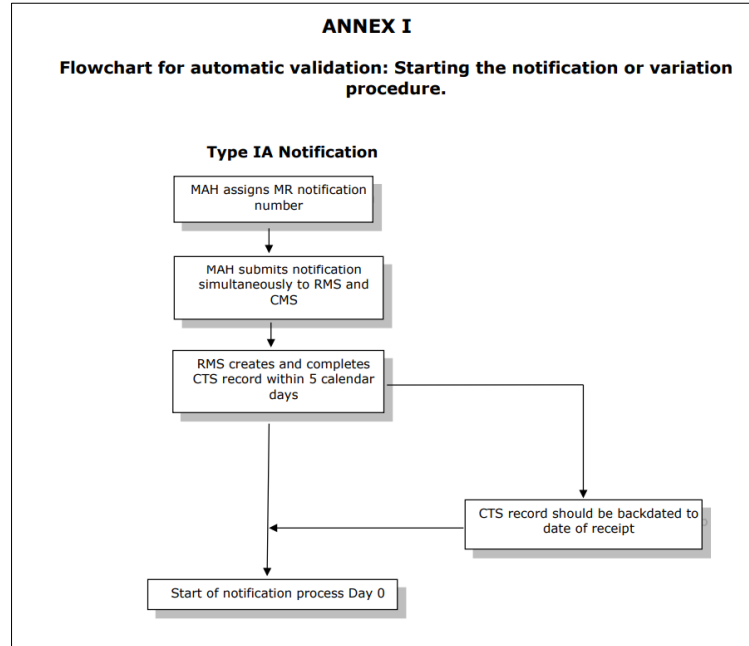
- [Guidance on the application of the revised variations framework](#)

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader** ([click here to download](#))

- **Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure**
 - [Chapter 1: CMDh BPG for the Allocation of the Mutual Recognition Variation Number for Type I Notifications, Type II Variations, Grouping and Worksharing \(October 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 2: Procedure for Automatic Validation of Mutual Recognition Procedures for Variations \(October 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 3: CMDh BPG for the Processing of Type IA Minor Variations \(Notifications\) in the Mutual Recognition Procedure \(January 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 4: CMDh BPG for the Processing of Type IB Minor Variations \(Notifications\) in the Mutual Recognition Procedure \(October 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 5: CMDh BPG for the Handling of Type II Variations in the Mutual Recognition Procedure \(October 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 6: CMDh BPG for the Processing of \(Super-\)Grouped Applications in the Mutual Recognition Procedure \(October 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 7: CMDh BPG on Variation Worksharing \(December 2025\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 8: CMDh BPG on CMDh Recommendations on Unforeseen Variations \(October 2024\) \[Track version\]](#)
 - [Chapter 9: CMDh BPG on fast track procedure for annual update of Human Influenza Vaccines \(October 2025\) \[Track version\]](#)

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html>

VARIAZIONI TIPO IA: notification

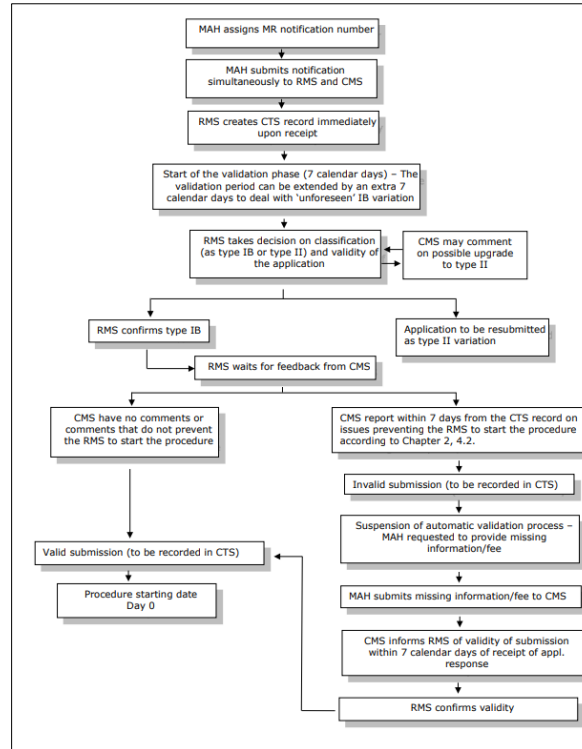


VARIAZIONI TIPO IA: notification

ANNEX II

Submission phase	To the RMS and CMS the MAH submits the application accompanied by supporting documentation as appropriate.
Day 0	The RMS starts the procedure and completes the CTS record. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until Day 30	The RMS checks if the notification can be accepted. The CMS only checks if the notification has been received and if the fee has been paid as appropriate.
Day 30	The RMS will inform the MAH on behalf of the CMSs of the outcome of the variation notification. CMS are informed accordingly via the updated CTS record. Where the product information is affected, the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case conditions to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will communicate the outcome via email to the CMSs and explicitly indicate in the email that the respective condition has now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA.
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

VARIAZIONI TIPO IB: notification



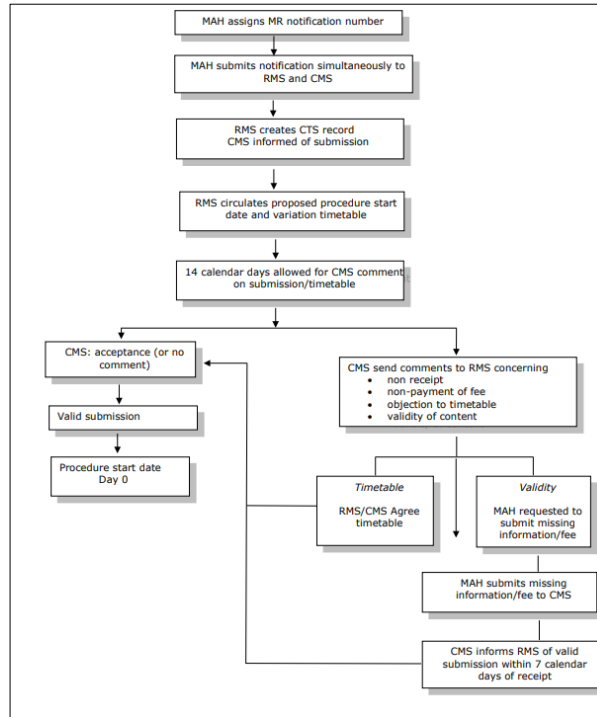
VARIAZIONI TIPO IB: Evaluation Process

Annex II

Submission	- MAH submits variation to the RMS and CMS. - The RMS creates a CTS record.
Day 0	The RMS starts the procedure after validation, completes the CTS record and sends an e-mail informing the MAH of the procedure start date. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in cases of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
Day 30	- If the variation cannot be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates the 'Notification with Grounds' to the CMS and MAH and the clock stops. - If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments, the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends. Where applicable, the MAH provided the RMS during the procedure highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format, The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. Where the product information is affected, the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case conditions to the marketing are affected by the outcome of the variation, the RMS will communicate the outcome via email to the CMSs and explicitly indicates in the email that the respective condition has now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA.
Clock stop	Within 30 days of receipt of the 'Notification with Grounds', the MAH submits an amended notification to the RMS and CMS. Where applicable, national translations updated in accordance with requests for amendment raised in the 'Notification with Grounds', have to be submitted in the amended notification.
New Day 0	The RMS restarts the clock, updates CTS and sends an email informing the MAH that the procedure has restarted. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until New Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in case of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until New Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
New Day 30	If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends.

Chapter 4 - CMDh Best Practice Guide for the processing of Type IB minor variations (notifications) in the Mutual Recognition Procedure

VARIAZIONI TIPO II: variation



VARIAZIONI TIPO II: procedures

Recommended reduced (30-day) procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 15	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 20	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 21	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 10 + 10 days (10 days for the MAH to provide the responses and 10 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 22	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 25	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 30	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO II: procedures

60-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 40	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 55	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 59	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 60 + 60 days (60 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 60	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 75	The possible break-out meeting
Day 80	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 90	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO II: procedures

90-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 70	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 85	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 89	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 90 + 60 days (90 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 90	Re-start of the procedure. RMS circulates the FVAR to the CMSs and to the MAH
Day 105	The possible break-out meeting
Day 110	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 120	Where applicable, the MAH provides the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. The clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index. In case condition(s) to the marketing authorisation are affected by the outcome of the variation, the RMS will explicitly indicate in the email that the respective condition(s) has(have) now been fulfilled and can be deleted from the MA or, in case of a new condition to the marketing authorisation, needs to be included in the MA. Please see Sample texts in Annex I.

VARIAZIONI TIPO IA 'Super-grouping': submission

Flowchart for submission of Type IA-"Super-groups"

Pre-Submission phase - Day 14	The applicant contacts the chosen reference authority by submitting the letter of intent and informs him about the planned grouped application including the proposed variations and the concerned MRP procedure numbers or nationally approved MA numbers.
Pre-Submission phase – Day 7	The reference authority issues the variation procedure number and sends an email to the applicant
Submission phase	To the RMS and CMS the MAH submits the application accompanied by supporting documentation as appropriate.
Day 0	The RMS starts the procedure and completes the CTS record. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional email.
Until Day 30	The RMS checks if the notification can be accepted. The CMS only checks if the notification has been received, if the fee has been paid as appropriate and his own national translations are correct.
Day 30	The RMS will inform the MAH on behalf of the CMSs of the outcome of the variation notification. CMS are informed accordingly via the updated CTS record. The CMS will only be informed about the outcome via email (member states to the MRVE-mailbox) where the product information is affected. In these cases the clean documents have to be uploaded to CTS for transfer to the MRI index.
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

VARIAZIONI CON/SENZA MODIFICA AIC



Allegato 1 della Nota esplicativa Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016 aggiornato il 7 marzo 2022, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i.

Determinazione del Direttore Generale 7 dicembre 2016 relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 e s.m.i. del Regolamento (CE) n.1234/2008 e s.m.i.

Si applica:



alle procedure di **variazione di Mutuo Riconoscimento (MR) e Decentrata (DC)**, nelle quali l'Italia agisce da Stato Membro di Riferimento (RMS) o da Stato Membro Coinvolto (CMS);

Ad esclusione dei seguenti casi:

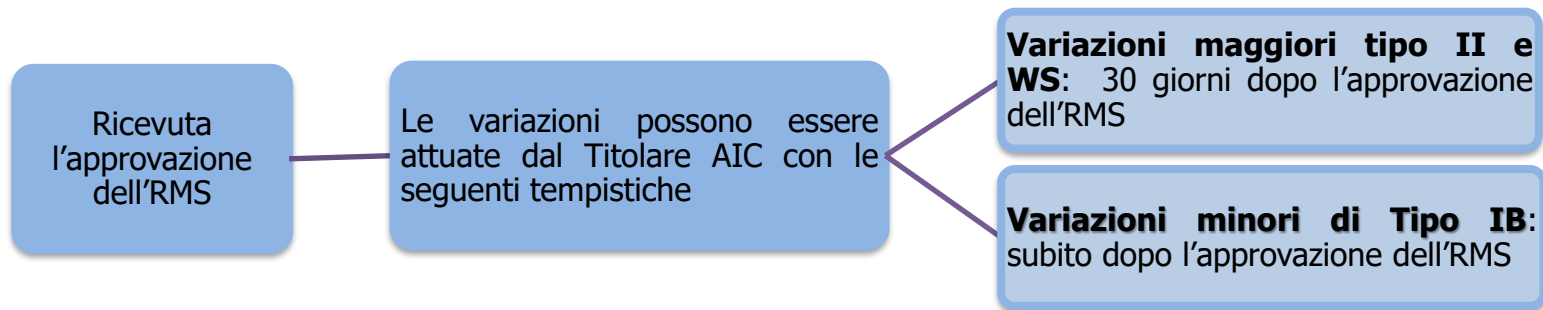


- variazioni per le quali è previsto **l'iter negoziale afferente al settore HTA**;
- variazioni di cui **all'art.1, comma 2** della Determina n.821 del 24 Maggio 2018 "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento scorte dei medicinali ai sensi dell'articolo 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n.124", ovvero nei casi in cui è prevista la consegna da parte del farmacista agli utenti del foglio illustrativo aggiornato, **ad esclusione delle tipologie di variazioni tipo I rientranti nell'applicazione della determina relativa alla procedura del "silenzio/assenso"**, Determina 25/08/2011 e s.m.i, a cui invece la Determina DG/1496/2016 è applicabile.

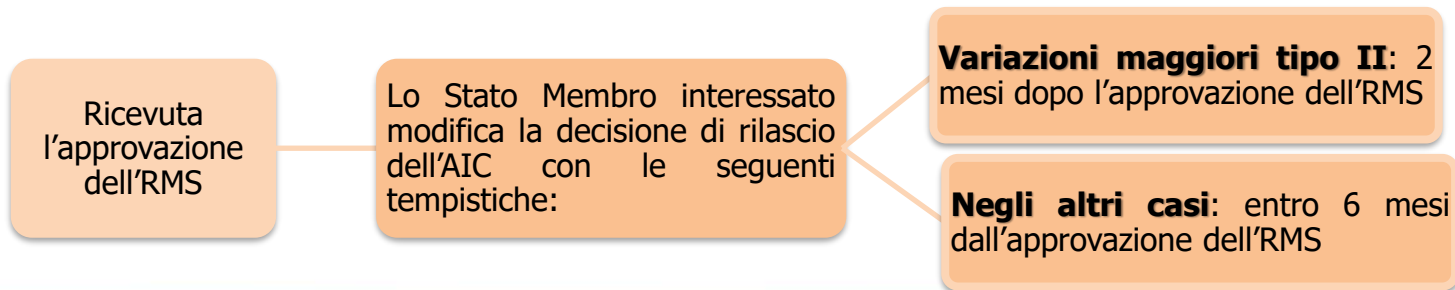


ART.23 E ART.24 DEL REGOLAMENTO (CE) 1234/2008 e s.m.i.

→ **Articolo 24** del Regolamento 1234/2008/CE (Attuazione delle variazioni)



→ **Articolo 23** del Regolamento 1234/2008/CE (Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'AIC)



Regolamento (CE) n. 1234/2008

Art. 24

(Attuazione delle variazioni)

Ricevuta l'approvazione del *Reference Member State* (RMS), a condizione che la procedura di variazione sia valida dal punto di vista amministrativo nello Stato Membro interessato e che non sia in corso un'eventuale procedura di arbitrato, le variazioni possono essere attuate dal Titolare AIC con le seguenti tempistiche:

variazioni maggiori (tipo II, WS): 30 giorni dopo l'approvazione dell'RMS

variazioni minori di tipo IB: subito dopo l'approvazione dell'RMS

Regolamento (CE) n. 1234/2008

Art. 23

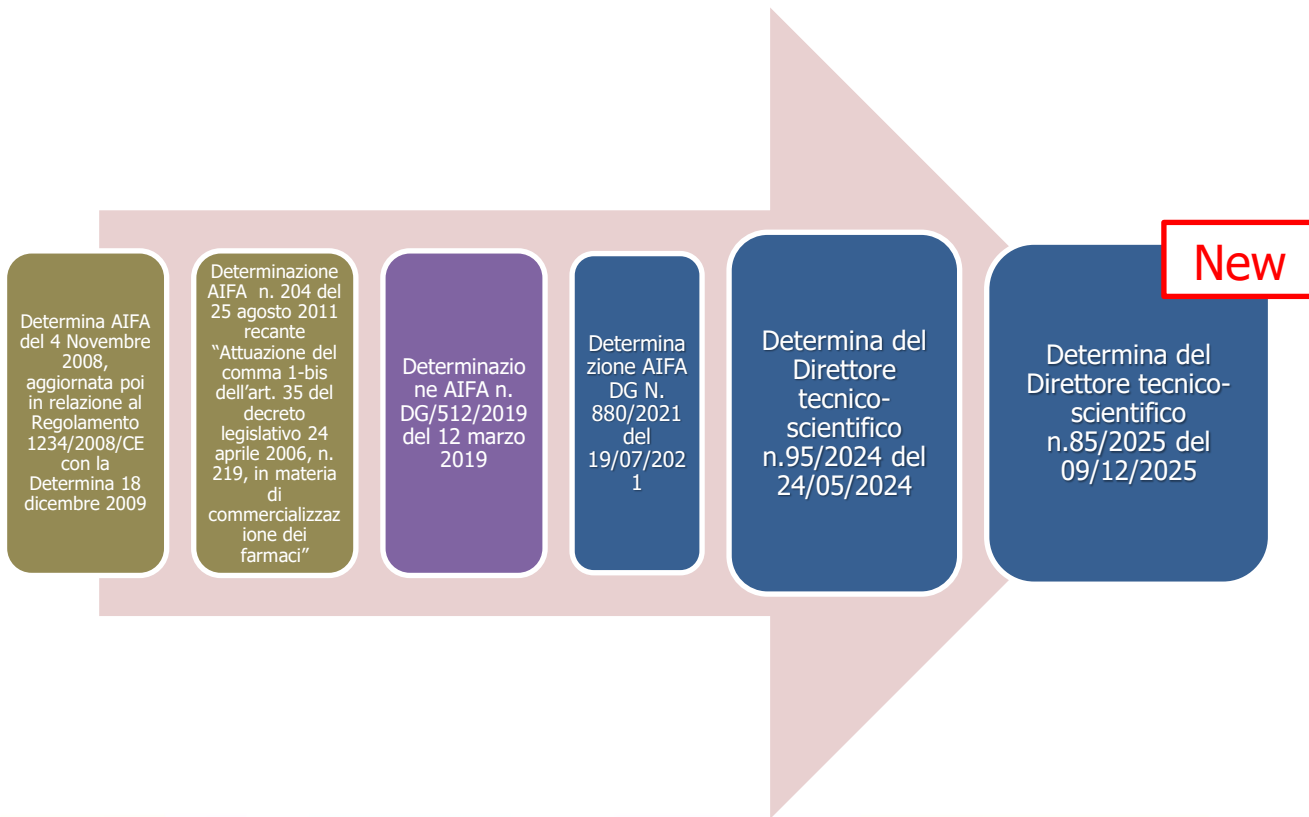
(Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio)

Ricevuta l'approvazione dell'RMS, a condizione che la procedura di variazione sia valida dal punto di vista amministrativo nello Stato Membro interessato e che non sia in corso un'eventuale procedura di arbitrato, lo Stato Membro interessato modifica la decisione di rilascio dell'AIC, ovvero la Determina AIFA di AIC, con le seguenti tempistiche:

variazioni maggiori tipo II: 2 mesi dopo l'approvazione dell'RMS

negli altri casi: entro 6 mesi dall'approvazione dell'RMS

DETERMINA DEL SILENZIO ASSENSO



NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- applicazione della procedura del "silenzio/assenso" alle variazioni di tipo I, per medicinali autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata, in linea con le disposizioni adottate da AIFA nella Determina del Direttore tecnico-scientifico n. 95/2024 del 24/05/2024.



NON SI APPLICA:

- ai **medicinali omeopatici**;
- alle **variazioni di tipo II**, sia se presentate come variazioni singole che all'interno di un «Grouping» o in un «Worksharing» ;
- alle variazioni di tipo I inserite in un «Grouping» o in un «Worksharing» qualora la variazione di **livello più alto sia una tipo II**.

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS):

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo E** (modifiche amministrative);
- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo Q** (modifiche di qualità) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione
- tipologie di variazioni classificate nel **gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali: o tutte le variazioni che comportano la modifica del testo degli stampati, concernenti la sicurezza e l'efficacia anche sotto forma di raggruppamento di variazioni (Grouping) o di procedura di condivisione del lavoro (Worksharing), già concluse positivamente a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato i testi "common". Si applica anche ai Worksharing misti o che includono medicinali autorizzati esclusivamente con procedura nazionale;
- le variazioni per la modifica del regime di fornitura **C.5.z** nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
- le variazioni **C.z** relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari, per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata o il medicinale non sia rimborsato dal SSN;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- alle variazioni nelle quali si configuri **un'estensione delle indicazioni terapeutiche** o un ampliamento della popolazione d'uso, relative a medicinali le cui indicazioni terapeutiche già autorizzate **non** siano **rimborsate dal SSN**;
- alle variazioni **C.z** per la valutazione dell'Environmental Risk Assessment (ERA)
- alle variazioni **C.7** per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
- alle variazioni **C.6.b** per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
- alle variazioni **C.8.a** per introdurre la sintesi del sistema di farmacovigilanza dopo la modifica del Titolare;
- alle variazioni **C.9.a** per l'attuazione di obblighi e condizioni relativi a un'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, per rispecchiare l'esito della valutazione precedente e non richiede la presentazione di informazioni supplementari e/o di un'ulteriore valutazione;
- alle variazioni **C.9.b** per l'attuazione di obblighi e condizioni relativi a un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, per l'attuazione di modifiche che richiedono un'ulteriore valutazione di entità minore;
- alle variazioni **C.10** per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel **gruppo E** (modifiche amministrative);
- tutte le tipologie di variazioni classificate **nel gruppo Q** (modifiche di qualità) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione (per il dettaglio delle tipologie coinvolte vedere di seguito al paragrafo "Non si applica");
- tipologie di variazioni classificate nel **gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni **C.1.a** e **C.1.b** per l'implementazione di un referral, laddove sia presente un testo in lingua italiana allegato alla decisione del referral e l'inserimento delle informazioni richieste dal referral non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
 - le variazioni **C.3.a** per l'implementazione di una raccomandazione a seguito della conclusione di uno PSUSA, di uno studio PASS o della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli art. 45 e 46 del Regolamento (CE) n°1901/2006 o alle conclusioni di una raccomandazione del PRAC, o intese all'adeguamento a una raccomandazione congiunta delle autorità competenti dell'UE, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- alle variazioni **C.3.b**, ad esclusione delle casistiche della tipologia **C.3.b** dove la procedura del silenzio/assenso non è applicabile (vedere sotto al paragrafo "non si applica");
- alle variazioni **C.z**:
 - richiesta da AIFA, ove sia indicato il testo in lingua italiana da includere nell'RCP, FI e/o etichette e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA;
 - per adeguamento all'ultima versione del QRD template qualora il testo sia stato già autorizzato nel formato QRD e non sia un primo adeguamento con introduzione del test di leggibilità;
 - per modifiche dei testi in accordo alla linea guida sugli eccipienti nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai valori soglia, l'avvertenza più appropriata da introdurre negli stampati;
- alle variazioni per la modifica del regime di fornitura **C.5.z** nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
- alle variazioni **C.z** relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata o il medicinale non sia rimborsato dal SSN;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



SI APPLICA:

- alle variazioni **C.7** per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
- alle variazioni **C.6.b** per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
- alle variazioni **C.8.a** per introdurre la sintesi del sistema di farmacovigilanza dopo la modifica del Titolare;
- alle variazioni **C.9.a** per l'attuazione di obblighi e condizioni relativi a un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, per rispecchiare l'esito della valutazione precedente e non richiede la presentazione di informazioni supplementari e/o di un'ulteriore valutazione;
- alle variazioni **C.9.b** per l'attuazione di obblighi e condizioni relativi a un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, per l'attuazione di modifiche che richiedono un'ulteriore valutazione di entità minore.
- alle variazioni **C.10** per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



NON SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS)

- alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo Q** (modifiche di qualità) nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping) come ad esempio può configurarsi, nelle seguenti tipologie:
Q.II.a.3, Q.II.a.6, Q.II.e.1, Q.II.e.2, Q.II.e.3, Q.II.e.6.a e Q.II.e.6.d, Q.IV.1, Q.IV.2, Q.IV.3, Q.V.b.1.a
- tipologie di variazioni classificate **nel gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura **C.5.z** su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - le variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri una estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



NON SI APPLICA:

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo Q** (modifiche di qualità) nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping) come ad esempio può configurarsi, nelle seguenti tipologie:
Q.II.a.3, Q.II.a.6, Q.II.e.1, Q.II.e.2, Q.II.e.3, Q.II.e.6.a e Q.II.e.6.d, Q.IV.1, Q.IV.2, Q.IV.3, Q.V.b.1.a
- Alle tipologie di variazioni classificate **nel gruppo C** (modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura **C.5.z** su richiesta dell'Azienda;
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura **C.5.z** su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - le variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri un'estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO"

(DETERMINA DEL DIRETTORE TECNICO-SCIENTIFICO N. 95/2024 DEL 24/05/2024)



NON SI APPLICA:

- le variazioni **C.1.a** e **C.1.b**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.1 dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
- le variazioni **C.2.a** per adeguamento al medicinale di riferimento;
- le variazioni **C.3.a**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.3.a dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
- le variazioni **C.3.b** quando non sono state concordate le traduzioni nazionali; quando l'implementazione della raccomandazione comporta modifiche agli stampati già autorizzati per cui è necessaria una valutazione da parte di AIFA;
- le variazioni **C.z**, ad esclusione delle casistiche della tipologia **C.z** dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
- le variazioni **C.11** per la 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.
- le variazioni **C.z** per la valutazione dell'Environmental Risk Assessment (ERA)

COSA DEVE FARE IL TITOLARE AIC PER LE VARIAZIONI RIENTRANTI NELLA PROCEDURA DI "SILENZIO/ASSENSO" ?



- **Pubblicare le variazioni di tipo I rientranti nell'ambito di applicazione della procedura di "silenzio assenso"** di cui alla Determina AIFA DTS/95/2024, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU), parte seconda, **entro 45 giorni** dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i. A tal fine dovranno essere utilizzati i modelli allegati al Comunicato AIFA del 3 giugno 2024 "Aggiornamento della Determinazione AIFA del 25 agosto 2011, recante "Attuazione del comma 1-bis dell'articolo 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci".

Prima del 1° febbraio 2026

- **Caricare sul Portale Variazioni, entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, **Il file pdf della pubblicazione in GU e gli stampati** (RCP, FI, e/o Etichette). Gli stampati dovranno essere presentati nella loro versione testuale, senza necessità dell'artwork, in formato "word" con le modifiche apportate al testo autorizzato in "tracked", come integrazione della variazione.

- **A partire dal 1° febbraio 2026**, in ottemperanza alla determina **DTS/85/2025 del 09.12.2025**, gli stampati modificati (RCP, FI, e/o Etichette) dei medicinali autorizzati con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento (MRP) e decentrata (DCP) inerenti le tipologie di variazioni IA, IB, compresi i relativi Grouping, Super-Grouping e Worksharing, e le modifiche ai sensi dell'art.78 D.lgs. 219/2006 (art.61(3) della Direttiva 2001/83/CE), dovranno essere inviati ad AIFA **entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale o dall'EoP per le procedure ai sensi dell' art.61(3) della Direttiva 2001/83/CE mentre, per le modifiche di cui all'art.78, **dal 90° giorno** dalla presentazione della domanda e, mediante **caricamento sulla Banca Dati Stampati AIFA** secondo quanto indicato nell'apposito manuale di istruzioni. Gli stampati dovranno essere presentati in formato word nella loro versione testuale clean, senza necessità dell'artwork delle confezioni.
- La responsabilità per il mancato caricamento degli stampati nei termini sopra indicati, ove ascrivibile a malfunzionamenti di natura informatica della Banca Dati Stampati, resta in capo all'AIFA. I titolari AIC sono tenuti a segnalare tempestivamente all'AIFA tali malfunzionamenti.
- Resta salvo il potere di controllo da parte dell'AIFA dell'avvenuto conforme caricamento e l'intervento in caso di inadempienza o errore da parte dei titolari AIC. È fatta salva, altresì, l'applicazione delle sanzioni previste dalla legge in caso di caricamento di documenti contenenti informazioni false o mendaci.



Sono escluse dall'obbligo di pubblicazione nella GU:

- le variazioni rientranti nell'applicazione dell'art. 5 della Determina DG/1496/2016;
- le variazioni di tipo I e relativi Grouping, presentate secondo procedura nazionale, che non comportano modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'AIC (vedi anche Comunicato AIFA del 7 marzo 2022 "Aggiornamento nota esplicativa della Determinazione DG/1496/2016");
- le modifiche all'AIC ai sensi dell'art.78 del D.lgs. 219/2006 (art.61(3) della Direttiva 2001/83/CE).

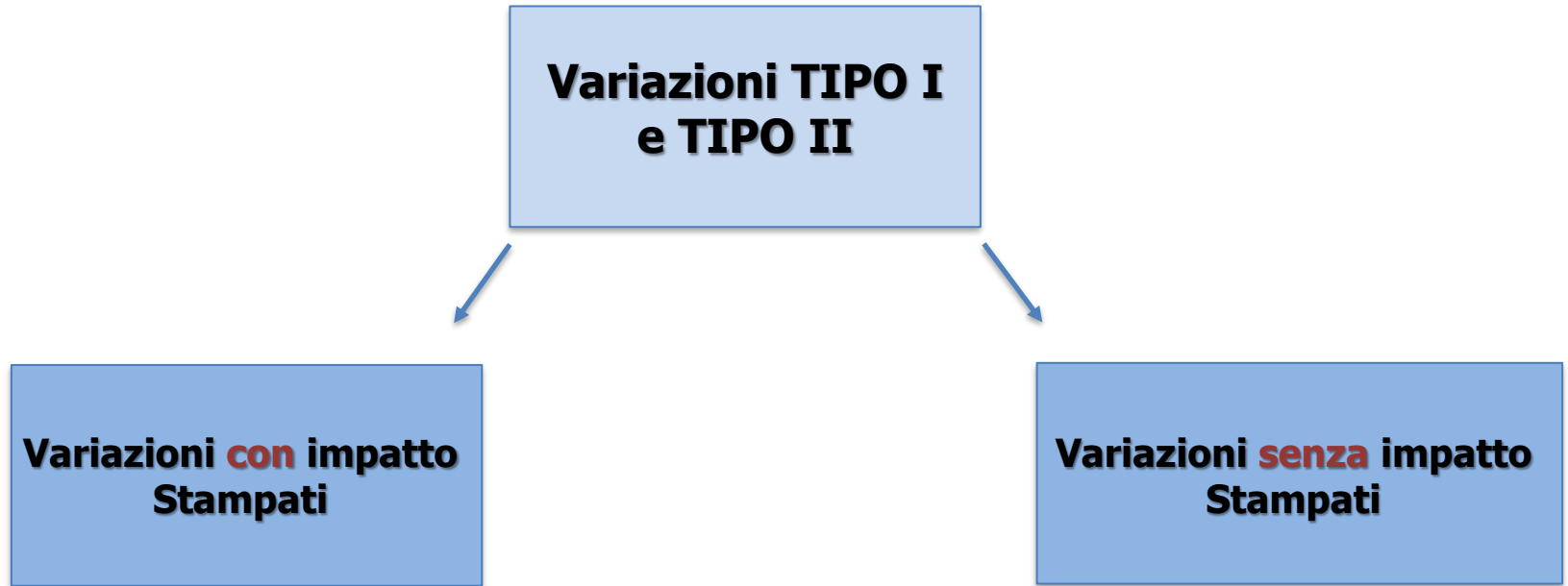
BANCA DATI FARMACI AIFA

- La Banca Dati Farmaci è una banca dati ufficiale predisposta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che consente la consultazione online dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e dei Fogli Illustrativi dei medicinali autorizzati in Italia. Si tratta di una banca dati pubblica, rivolta a chiunque desideri ottenere informazioni aggiornate sui farmaci autorizzati nel Paese. L'accesso è libero e può avvenire da qualsiasi computer o dispositivo elettronico direttamente tramite il portale istituzionale dell'AIFA.
- La Banca Dati Farmaci rappresenta uno strumento particolarmente utile per gli operatori sanitari, che necessitano di consultare costantemente informazioni aggiornate sui medicinali, ma anche per i pazienti, poiché consente loro di acquisire una maggiore consapevolezza sul corretto utilizzo dei farmaci prescritti.



<https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/>

VARIAZIONI CON/SENZA MODIFICA STAMPATI



VARIAZIONI AMMINISTRATIVE CON IMPATTO SUGLI STAMPATI

RCP

<▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipiente(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FI

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene X

- Il(I) principio(i) attivo(i) è(sono)...

- L'(Gli) altro(i) <componente(i)> <(eccipiente(i)) è (sono)...

Descrizione dell'aspetto di X e contenuto della confezione

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

VARIAZIONI DI QUALITÀ CON IMPATTO SUGLI STAMPATI

RCP

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. > [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipiente(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<Non presenti.>

6.2 Incompatibilità

<Non pertinente.>

<In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.>

<Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel(i) paragrafo(i) <6.6> <e> <12>.>

6.3 Periodo di validità

<...> <6 mesi> <...> <1 anno> <18 mesi> <2 anni> <30 mesi> <3 anni> <...>

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

<Per le condizioni di conservazione dopo la <ricostituzione> <diluizione> <prima apertura> vedere paragrafo 6.3.>

6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>

<È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.>

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

<Uso nella popolazione pediatrica>

3.2.P.1
3.2.P.2

3.2.P.1
3.2.P.2

3.2.P.2

3.2.P.8

3.2.P.7

VARIAZIONI DI SICUREZZA E EFFICACIA CON IMPATTO STAMPATI

RCP

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

<Medicinale solo per uso diagnostico.>

<{X} è indicato <negli adulti> <nei neonati> <nei lattanti> <nei bambini> <negli adolescenti> <di età compresa tra {x e y}> <anni> <mesi>.>

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

<La <sicurezza> <e> <l'efficacia> di {X} nei bambini di età compresa tra {x e y}> <mesi> <anni> [o qualsiasi altro sottogruppo considerato, per esempio peso, età puberale, sesso] non <è> <sono state> <ancora> stabilita(e).>
<Non ci sono dati disponibili.>
<I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo <4.8> <5.1> <5.2>, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.>

<{X} non deve essere usato nei bambini di età compresa tra {x e y}> <anni> <mesi> [o qualsiasi altro sottogruppo considerato, per esempio peso, età puberale, sesso] a causa di problematiche di <sicurezza> <efficacia>.>

4.3 Controindicazioni

<Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.
<o {nome del(i) residuo(i)}>.>

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

<Tracciabilità>

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.>

<Popolazione pediatrica>

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

<Non sono stati effettuati studi d'interazione.>

<Popolazione pediatrica>

<Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.>

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<Gravidanza>

<Allattamento>

<Fertilità>

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

<{Nome (di fantasia)} <non altera o altera in modo trascurabile> <altera lievemente> <altera moderatamente> <compromette> la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.>

<Non pertinente.>

4.8 Effetti indesiderati

<Popolazione pediatrica>

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

4.9 Sovradosaggio

<Popolazione pediatrica>

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {categoria}, codice ATC: {codice}> <non ancora assegnato>

<{Nome (di fantasia)} è un medicinale **biosimilare**. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>>

<Meccanismo d'azione>

<Effetti farmacodinamici>

<Efficacia e sicurezza clinica>

<Popolazione pediatrica>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<Assorbimento>

<Distribuzione>

<Biotrasformazione>

<Eliminazione>

<Linearità/Non linearità>

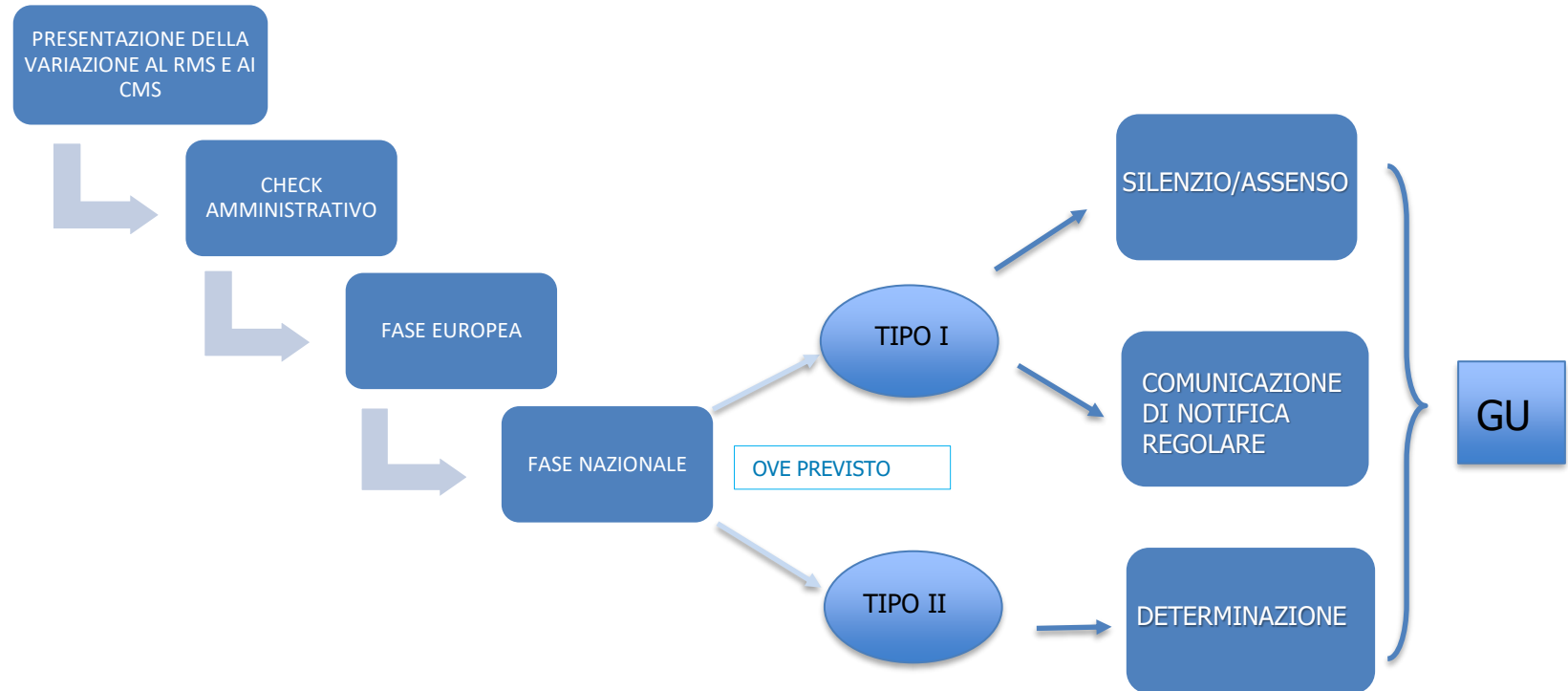
<Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)>

5.3 Dati preclinici di sicurezza

<I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, **genotossicità**, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.>

<Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.>

VARIAZIONI MR/DC



CTS client

CTS Desktop Client (Version: 7.1.22.13338) | Stage: Production

File View Report My Procedure Extra Window Help WebCUI Documente Produ

Outcome remain. Start P. Procedure-Li Procedure-Li

Procedure selection criteria

Location: ☐ H ☐ C ☐ V ☐ W ☐ C ☐ V ☐ W

Type of Procedure:

Application Type Levels: ☐ Incl ☐ Product S ☐ only my pro

Used Timetable:

Productname like:

MA Holder like:

RMS:

Filter:

Contact:

Among CMS:

Med. Product: strength or am-
No: counter

Among ATC-Codes:

Among Active Substances:

Nature of variation:

Species:

License: MS

No:

Document:

Status:

Procedure:

is:

Update Li

Ctrl. File

CTS Desktop Client (Version: 7.1.22.13338) | Stage: Production

File View Report My Procedure Extra Window Help WebCUI Documente Produ

Outcome remain. Start P. Procedure-Li Procedure-Li

Drag a column header here to group by that column

#	Number	Posting no.	Substance	Type	MA Holder	Product Name	Status	Date
1	IT-AU-0547-000-1A-014-G	IT-AU-0547-014-014-G	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	23-01-2018
2	IT-AU-0547-000-1B-016-G	IT-AU-0547-016-016-G	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	21-09-2018
3	IT-AU-0547-000-1A-022		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	23-06-2020
4	IT-AU-0547-000-1A-017		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	07-06-2019
5	IT-AU-0547-000-1B-030		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Submitted	03-01-2023
6	IT-AU-0547-000-1B-020		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	06-08-2019
7	IT-AU-0547-000-1A-027		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	20-12-2022
8	IT-AU-0547-000-1B-028		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	06-03-2023
9	IT-AU-0547-000-1B-026		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	17-02-2022
10	IT-AU-0547-000-1A-010		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	08-02-2019
11	IT-AU-0547-000-1A-022		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	15-11-2019
12	IT-AU-0547-000-1A-024		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	18-12-2020
13	IT-AU-0547-000-1B-013		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	08-11-2017
14	IT-AU-0547-000-1B-011		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	07-07-2017
15	IT-AU-0547-000-1B-028		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Approved	19-10-2022
16	IT-AU-0547-000-1B-019		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	PARACETAMOLO GALENICO S.p.A.	Approved	11-07-2019
17	IT-AU-0547-000-1A-018		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	07-03-2019
18	IT-AU-0547-000-1A-020		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	04-09-2019
19	IT-AU-0547-000-1A-029		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Submitted	05-05-2023
20	IT-AU-0547-000-1A-012		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1A	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Positive	07-01-2017
21	IT-AU-0547-000-1B-020		Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	1B	Industria Farmaceutica Galenica S.p.A.	Paracetamolo Galenico S.p.A.	Submitted	12-03-2025

CHECK AMMINISTRATIVO

- Verifica dei seguenti documenti presenti nel portale variazione: AF, Cover letter, POL, stampati/clinical overview se presenti per la tipologia, marca da bollo per le tipo II
- Verifica del pagamento in linea con la classificazione e la tariffa vigente (sistema versamento tariffe - POL), eventualmente richiedere integrazione (da tener presente: «decreto tariffe»; tariffe ridotte e consequenziali per piccole medie imprese; se consequenziali pagano solo quella di livello più alto)
- Verifica per le variazioni di MR/DC dello stato della procedura su CTS client (submitted, in process, suspended, approved, negative, partially approved)
- Chiusura a sistema o passaggio al tecnico

FASE DI NAZIONALIZZAZIONE DELLE VARIAZIONI MR/DC DI SICUREZZA IMPATTO STAMPATI

RMS

- Comunicazione di Fine Procedura (*End of Procedure Letter*) TESTI COMMON (SPC, PIL, Label) tracked e clean

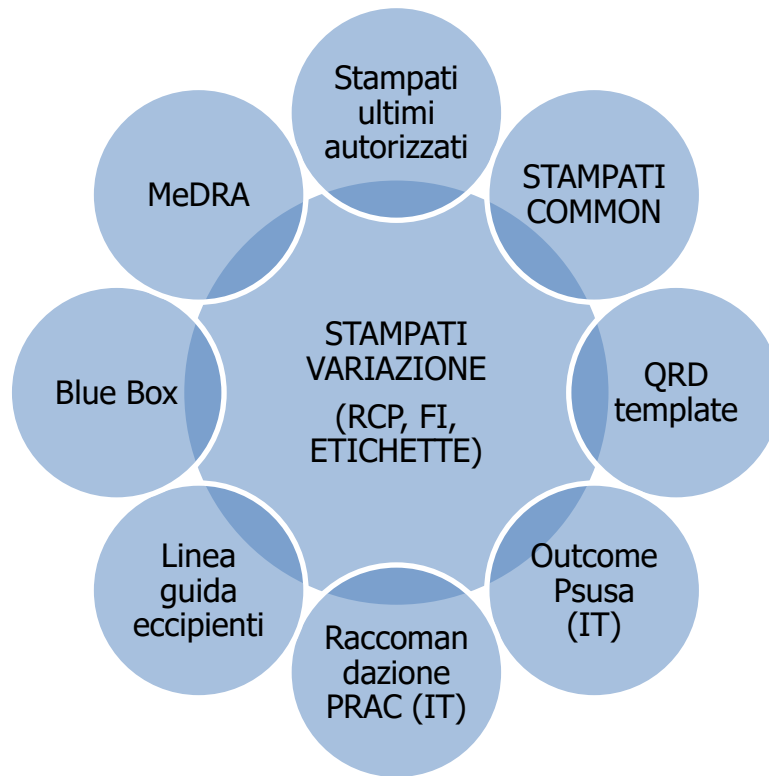
TITOLARE AIC

- Implementazione modifiche nei testi ultimi autorizzati italiani
- Applicazione o meno del S/A

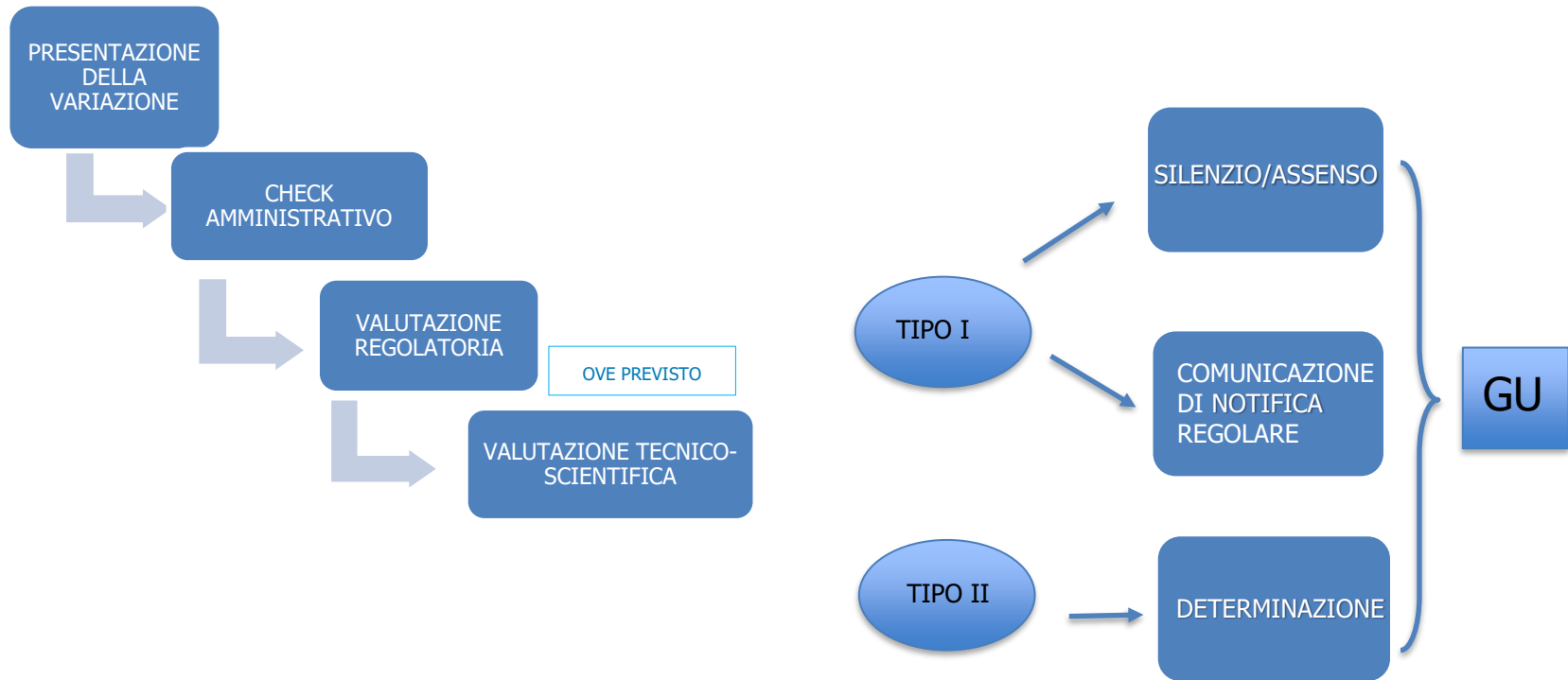
AIFA

- Valutazione della corretta applicazione o meno del S/A
- Valutazione dell'implementazione delle modifiche negli stampati
- Finalizzazione della pratica

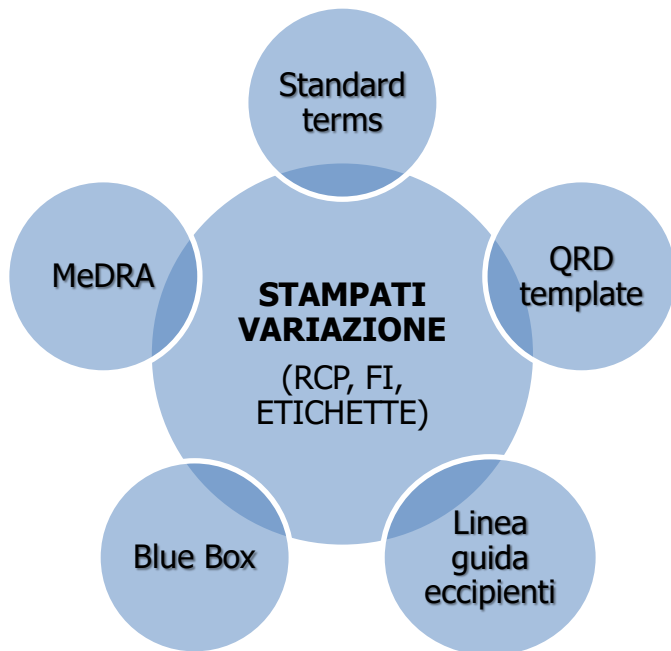
VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI



VARIAZIONI NAZIONALI

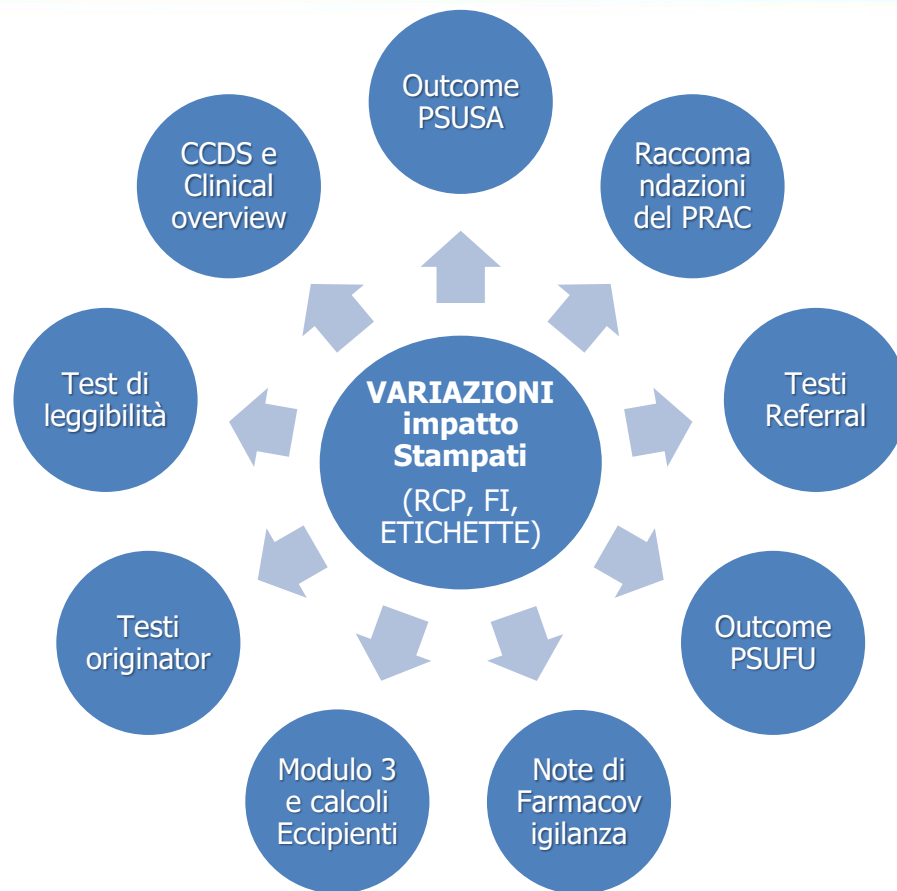


VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI DELLE VARIAZIONI DI SICUREZZA

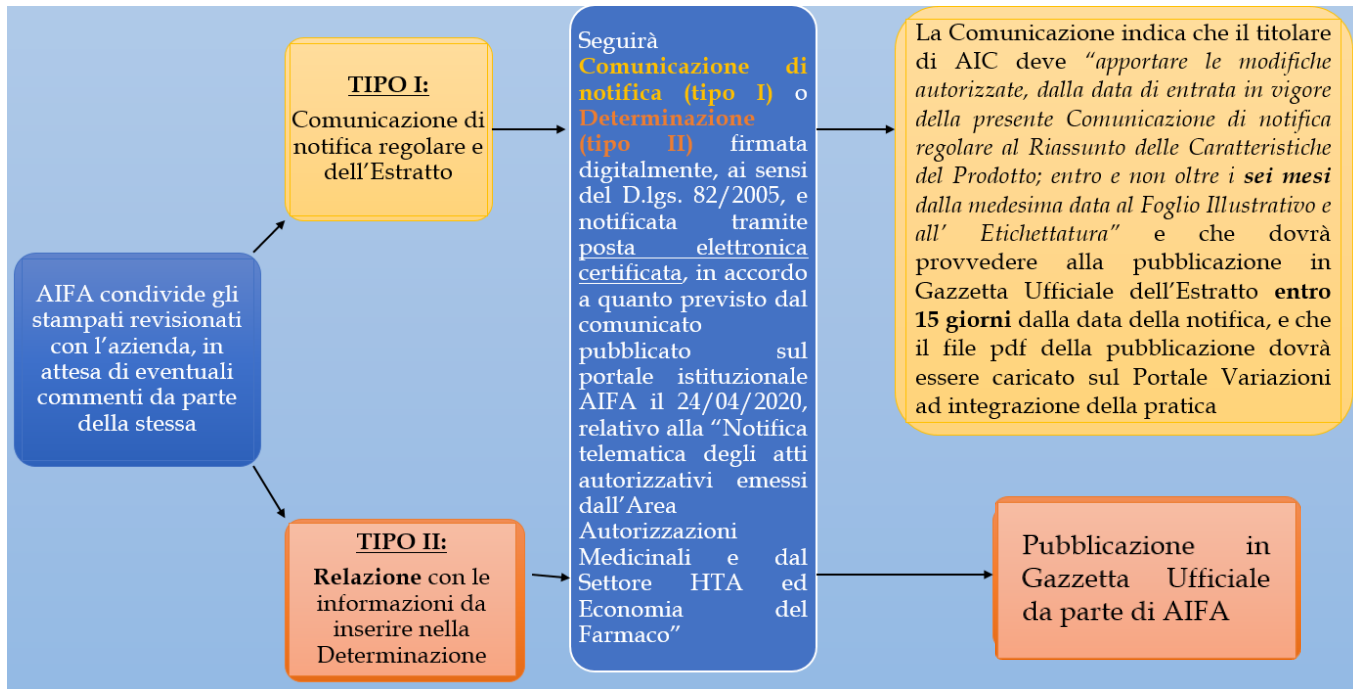


In una variazione **tipo IB** o **tipo II** è possibile aggiornare gli stampati all'ultimo **QRD template**, alla **linea guida eccipienti**, ai **requisiti della Blue Box** e agli **Standard Terms**.

Non è possibile farlo all'interno di una variazione **tipo IA**



FINALIZZAZIONE DELLE PRATICHE CHE NON RIENTRANO NELLA DETERMINA DEL S/A



DETERMINA SCORTE

- **Determina n. 821 del 24/05/2018** che consente di mantenere in commercio confezioni di medicinali ancora idonee per la somministrazione, che in precedenza venivano sostituite con confezioni che differivano solo per il FI aggiornato ed evitare pertanto lo spreco di farmaci sicuri ed efficaci.
- **L'art. 1** prevede che sia autorizzato lo smaltimento delle scorte per i medicinali autorizzati con procedura MR/DC e Nazionale per i quali siano intervenute modifiche dell'AIC. In relazione alle tipologie di variazioni dell'AIC elencate al **comma 2**, i **farmacisti sono tenuti a consegnare il Foglio Illustrativo aggiornato agli utenti**, che scelgono la modalità di ritiro in formato cartaceo o digitale. I lotti già prodotti alla data di entrata in vigore della Comunicazione di notifica regolare possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta. **Entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, **il titolare di AIC dovrà rendere accessibile al farmacista il Foglio Illustrativo aggiornato.**
- Per i casi non contemplati dal comma 2, pertanto rientranti nella casistica **dell'art. 1, comma 7**, è autorizzato lo smaltimento delle scorte dei lotti già prodotti fino alla data di scadenza indicata in etichetta, **senza necessità di consegna da parte del farmacista del FI aggiornato**; tuttavia, l'art. 1 comma 8, stabilisce che AIFA possa prevedere l'obbligatorietà di tale consegna in caso di motivate ragioni di sicurezza a tutela della salute pubblica.
- **Laddove sussistano ragioni di sicurezza e tutela della salute pubblica, AIFA può decidere di interrompere la dispensazione al pubblico dei lotti già prodotti** a decorrere ad es. dal 180° giorno successivo a quello della pubblicazione della Comunicazione di notifica regolare nella G.U. Trascorso tale termine **le confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla Comunicazione andranno ritirate dal commercio.**

Quali sono i casi in cui il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo previsti dall' Art.1 comma 2?

- restrizioni dell'indicazione terapeutica,
- modifiche dello schema posologico,
- nuove controindicazioni,
- avvertenze speciali e precauzioni d'impiego,
- interazioni, nuove avvertenze per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento,
- aggiunta di effetti indesiderati o modifica nella frequenza di quelli già descritti,
- nuove informazioni sul rischio di sovradosaggio,
- modifica restrittiva delle condizioni di conservazione e della validità dopo la prima apertura.

In che modo il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo?

Al momento della consegna del medicinale, nei casi previsti al comma 2, l'utente sceglie la modalità per il ritiro del foglio illustrativo aggiornato e conforme a quello autorizzato, in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi.

**Best Practice Guides (BPGs) for
the Submission and Processing of
Variations in the Mutual
Recognition Procedure**

**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.**

**Presentazione di una Variazione
in accordo al Regolamento
1234/2008 e s.m.i.**

**Q&A - List for the submission of
variations for human medicinal
products according to Commission
Regulation (EC) 1234/2008,
CMDh/132/2009**

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

QUESTIONS & ANSWERS

AGGIORNATE

IN AGGIORNAMENTO



Coordination Group for Mutual Recognition
and Decentralised Procedures - Human

CMDh/132/2009, Rev. 64
October 2025

Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 as amended

Table of contents

1. General questions..... 6

1.1. What is the definition of MAH?6

1.2. Question deleted in July 20136

1.3. Question deleted in February 20136

1.4. Is it possible to submit an identical variation for different pharmaceutical forms and/or strengths of a marketing authorisation as a single application?6

1.5. Is an update or an addendum to the quality overall summaries and/or non-clinical and clinical overview necessary for any kind of type II variations?6

1.6. Is it possible to submit Variations to a medicinal product authorised via Mutual Recognition or Decentralised Procedure in the situation where the Marketing Authorisation has not been granted in all concerned Member States?7

1.7. How should changes be identified in the highlighted SmPC/PL and Labelling texts submitted with applicant's responses?7

1.8. Question deleted September 20247

1.9. How do I notify an update of the contact details of the qualified person for pharmacovigilance (QPPV) specified in the application form / Part 1A for MRP/DCP or purely nationally authorised products?7

2. Questions relating to the submission of variations..... 7

2.1. When and how should the variation be submitted to RMS and CMS?7

2.2. Is it necessary to submit variation applications to all concerned member states even if they are not concerned by the specific change (e.g. change in the address of the MAH in only one CMS)?8

2.3. Question was deleted in May 20238

2.4. Currently, no variations should be submitted during ongoing Repeat Use Procedures (RUP). What about the annual updates or type IA variations with immediate notification? Do



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Q&A sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento/Decentrate (Rev. 1. - Giugno 2024)

Questions&Answers sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (Rev. 1)

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

Il documento è diviso nelle seguenti sezioni:

A) Domande di Nuova AIC/Estensione di Linea

B) Variazioni

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

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

D) Rinnovi dell'AIC

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

F) CEP

G) Tariffe/POL

H) Autorizzazione alla Distribuzione Parallela

I) Pubblicazione in GU

J) Import/export di sangue umano ai sensi degli art.4-6 e 10 del DM 06/12/2016 e smi (nuova)

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/questions-answers.html>

<https://www.aifa.gov.it/>

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CERTIFICATI DI CONFORMITÀ ALLA FARMACOPEA EUROPEA (CEP)

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 _{NS}
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 _{NS}
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.
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 *Guideline on water for pharmaceutical use regarding bacterial endotoxins and microbiological quality*.

Documentazione

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

Le domande di variazione per la presentazione di un Certificato nuovo o aggiornato vanno presentate in accordo alla Classification Guideline.

Il titolare AIC dovrà valutare, per le variazioni classificate come **IA**, l'eventuale osservanza della **condizione** *"Il procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, della materia prima/della sostanza intermedia/del reattivo non comprende l'utilizzo di sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione della sicurezza virale"*, in base al risk-assessment soprarichiamato e a quanto eventualmente già autorizzato nell'ambito della sezione 3.2.A.2 del Dossier, nonché, nel caso di aggiornamento della versione del CEP, alle specifiche modifiche rispetto alla versione precedente del CEP o del relativo DMF. Fermo restando situazioni particolari, può essere ad esempio considerata rispettata tale condizione se gli unici materiali di origine biologica sono notoriamente non associati alla trasmissione di agenti virali e già certificati per uso alimentare umano (es. derivati del latte) o quando, nei casi di aggiornamento del CEP, le variazioni siano di natura puramente amministrativa: tali considerazioni devono essere chiaramente indicate in Application Form e cover letter.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

In tutti i casi in cui invece **la condizione sopra citata non risulti rispettata**, si ricorda che la variazione non potrà essere accettata come IA ma dovrà essere sottomessa come variazione di **tipo IB**. In tali casi, le informazioni essenziali sugli agenti avventizi, in forma di risk-assessment, potranno essere inserite nella sezione 3.2.A.2 "*Adventitious Agents Safety Evaluation*" del Dossier, nell'ambito di tale variazione, laddove non siano presentati specifici studi d'inattivazione virale, perché non ritenuti necessari in base al risk-assessment.

Nel caso in cui invece, **oltre a non essere rispettata la condizione sopra citata**, le conclusioni del **risk-assessment richiedano la necessità di effettuare studi di inattivazione virale**, tali studi dovranno essere presentati, preferibilmente **in forma di grouping** con le suddette variazioni di presentazione del CEP, come variazione **Q.II.h.1** Aggiornamento delle informazioni sulla "valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi" (sezione 3.2.A.2).

Gli studi di convalida dell'inattivazione virale, laddove necessari, devono essere condotti in GLP in accordo alla linea guida CPMP/BWP/268/95 "*Note for guidance on virus studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation on removal of virus*".

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

In relazione alla presentazione di domande di variazione relativamente ai Certificati di Conformità alla Farmacopea Europea (CEP) per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, in accordo a quanto dichiarato nel CEP stesso, il titolare AIC è tenuto a conoscere la natura dei materiali biologici impiegati nella produzione del principio attivo e a valutare di conseguenza la necessità di presentare o aggiornare la sezione 3.2.A.2 “Adventitious Agents Safety Evaluation” del Dossier.

La valutazione dei rischi di potenziali contaminazioni con agenti avventizi deve essere condotta, in particolare, in accordo a quanto previsto dalla monografia 5.1.7 “Viral safety” della Ph. Eu. e dalla *“Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products” (EMA/410/01 rev.3)*. Tale valutazione dovrà, tra le altre cose, tenere in considerazione in ogni caso l’origine dei materiali utilizzati (es. specie animale, origine geografica, epidemiologia, organo/tessuto/fluido di partenza) e le condizioni del processo produttivo, ai sensi della normativa richiamata, in forma di risk-assessment.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

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

In relazione alla presentazione di domande di variazione relativamente ai Certificati di Conformità alla monografia di Farmacopea Europea (CEP) per sostanze nella cui produzione vengono utilizzati materiali di origine umana o animale, si fa riferimento alle indicazioni fornite nel comunicato AIFA del 16/02/2016 “Aggiornamento delle indicazioni AIFA per la presentazione di domande di variazione relativamente ai CEP”, disponibile al link <https://www.aifa.gov.it/it/-/aggiornamento-delle-indicazioni-aifa-per-la-presentazione-di-domande-di-variazione-relativamente-ai-cep-16-02-2016->, considerando l'aggiornamento delle tipologie della nuova [Classification guideline](#) e nel documento *QWP Questions and Answers (Q&A): how to use a CEP in the context of a Marketing Authorisation Application (MAA) or a Marketing Authorisation Variation (MAV)* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/5/2024) alla sezione 3.3 *Specific situations* disponibile al link <https://www.ema.europa.eu/en/questions-answers-how-use-cep-context-marketing-authorisation-application-or-marketing-authorisation-variation>.

VARIAZIONE PRESENTAZIONE CEP

3.17. We wish to register a new site of active substance manufacturer by type IA change code Q.III.1 notification, as the manufacturer holds a Ph Eur Certificate of Suitability (CEP). The CEP does not state a re-test period, but we have stability data to support this. Can we tick condition 5 and include the stability with the type IA change code Q.III.1 notification?

Answer:

The type IA notification procedure is intended to be a simple and rapid process for minor changes and does not include the assessment of data. In this case, the stability data will need to be assessed. This can be done by either submitting a type IB change code Q.I.d.1 variation to change the re-test period of the active substance in parallel with the type IA change code Q.III.1, or as a grouped variation with the type IA change (the resultant group would default to a type IB procedure time table).

As far as the type IB variation is concerned, the applicant should confirm that stability data was generated in the same packaging material as stated in the CEP dossier provided to EDQM. In addition, for those CEPs issued before 1st Sept 2011 and where no packaging material is stated in the CEP, details of the packaging materials used in the stability studies should be provided (description of the immediate container closure system, including the identity of materials of construction and if appropriate a brief description of any non-functional secondary packaging components).

As change code Q.I.d.1 is a type IB notification, condition 5 of the type IA notification will have to be ticked, as omission of re-testing before manufacture will not be acceptable until the new re-test period has been approved.

VARIAZIONI DI AGGIUNTA CONFEZIONE

- Una aggiunta confezione può configurarsi nelle seguenti tipologie:
 - **Q.II.a.3, Q.II.a.6, Q.II.e.1, Q.II.e.2, Q.II.e.3, Q.II.e.6.a e Q.II.e.6.d, Q.IV.1, Q.IV.2, Q.IV.3, Q.V.b.1.a**
- per il rilascio di nuove confezioni di un medicinale autorizzato, a seguito di una variazione, verrà applicata la procedura semplificata del 30/05/2023 *Procedura semplificata per la modifica del regime di fornitura e per l'autorizzazione di una nuova confezione di un medicinale autorizzato a seguito di una variazione*.
(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1873454/procedura-semplificata-modifica-regime-fornitura-variazione_PPA_30.05.2023.pdf);
- i criteri adottati dall'Agenzia nell'assegnare distinti numeri di AIC in fase di prima autorizzazione o a seguito di richiesta di eventuali nuove confezioni, in aggiunta o in sostituzione di quelle autorizzate, sono stati sintetizzati in una tabella esemplificativa che riporta le casistiche più comuni.
(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Schema_attribuzione_numeri_AIC_28.09.2023.pdf).

VARIAZIONE DI AGGIUNTA CONFEZIONE

L'aggiunta di un flacone di uguale materiale ma con dimensioni diverse, a parità di volume di riempimento, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?

No, la capacità (in unità di volume) del materiale di confezionamento non rientra nella descrizione del medicinale, ove viene indicato il volume di riempimento ovvero la quantità di medicinale contenuta nel flacone. L'aggiunta di un materiale di confezionamento identico in termini di materiale ma con capacità di volume diversa da quella del confezionamento registrato dovrà essere richiesta con l'apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza. Vedasi casistica n°9 della tabella disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-l-attribuzione-di-distinti-numeri-di-aic-in-fase-di-domanda-di-nuova-aic/estensione-o-a-seguito-di-variazione>.

L'aggiunta di un blister con PVC/PET/Alu al blister esistente PVC/OPA/Alu (modifica del materiale non in contatto con il medicinale), comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?

Sì, l'aggiunta di un materiale di confezionamento con composizione qualitativa diversa da quella registrata richiede l'attribuzione di un nuovo codice AIC, oltre all'aggiornamento della relativa sezione del dossier con tutta la documentazione atta a dimostrare la qualità del nuovo tipo di confezionamento proposto e l'equivalenza con quello registrato in relazione alla stabilità del medicinale. Si precisa che per ogni confezione con nuovo materiale di confezionamento che si chiede di aggiungere dovrà essere presentato un corrispondente numero di variazioni, anche sotto forma di grouping. Vedasi casistica n°3 della tabella disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-l-attribuzione-di-distinti-numeri-di-aic-in-fase-di-domanda-di-nuova-aic/estensione-o-a-seguito-di-variazione>.

VARIAZIONE 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 _{2N}
(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.			

VARIAZIONE C.1

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

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

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

VARIAZIONE C.1

3.20. How should the outcome of a Union safety referral procedure be implemented?

Answer:

Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a Union safety referral procedure (submitted in accordance with art. 31 and art. 107i of directive 2001/83/EU) should normally be submitted as a type IA_{IN} C.1.a variation. This is provided that the medicinal product is covered by the defined scope of the procedure (i.e. included in Annex I) and the following condition is fulfilled in accordance with the classification guideline:

"The variation implements the wording exactly as requested by the authority and it does not require the submission of additional information and/or further assessment."

Often further assessment is needed. For example, proposed new text cannot be implemented without adapting or deleting previously approved text. In some referral outcomes there are optional texts to be implemented depending on the pharmaceutical form.

Therefore, applicants are always encouraged to consider if further assessment would be needed by the authorities when implementing the outcome of a Union referral procedure and in this case submit the application as a type IB C.1.a instead.

VARIAZIONE C.2: Adeguamento all'originator

La variazione C.2 può essere presentata **dal titolare del medicinale generico/ibrido/biosimilare** alle Autorità Regolatorie **per adeguarsi alle modifiche apportate dal titolare del medicinale di riferimento.**

Può essere presentata per farmaci autorizzati con base legale **10.1** e **10.3**.

Il titolare del medicinale equivalente **deve aggiornare gli stampati in relazione ad ogni variazione implementata dal titolare del farmaco originator** nel corso degli anni dopo il rilascio dell' AIC del medicinale.

L'equivalente deve presentare **una C.2.a per ogni variazione presentata dall'originator.**

VARIAZIONE 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.			
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.			

VARIAZIONE C.2: Adeguamento all'originator

Il Titolare AIC che presenta una domanda di variazione per adeguarsi al suo prodotto di riferimento deve:

- Presentare i testi dell'originator ai quali si adegua
- Indicare la data di autorizzazione della versione dei testi a cui si adegua
- Indicare, in caso di Grouping, le variazioni dell'originator a cui si adegua

Come stabilisco in numero corretto di variazioni da presentare?

4.19. How can generic MAs be adapted to the most current version of the SmPC of the reference medicinal product, if the results of several procedures, e.g. type II variations have to be considered?

Answer:

The applicant has to submit one variation application according to C.2 a, b or z for each single change applied for. The single change is defined by one data package triggering the variation. All these single changes may be combined in one grouped application, see also examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products, <http://www.hma.eu/96.html>.

For implementing PRAC recommendation or PSUR worksharing see Question 4.14, which is applicable for all MAs.

It is not acceptable for generics to wait for the RefMP to have implemented all these changes and subsequently submit a single variation C.2.a in order to adapt to the RefMP. Nor is it possible for any MA to include all the changes in a Company Core Data Sheet (CCDS) and to submit a single variation of type II under category C.4.

Ogni qualvolta l'azienda titolare di un medicinale generico/ibrido/biosimilare chieda di adeguare il proprio testo al medicinale di riferimento che non risulta armonizzato nei diversi paesi, è necessario presentare sempre una variazione di tipo II C.2.b

3.30. How do I keep the product information of my generic/hybrid product updated if the MA of the reference product in the initial MA application has ceased to be valid?

Answer:

This Q/A covers situations where MA of the reference medicinal product (RefMP) has ceased to be valid in one or several MSs as well as situations where the RefMP has ceased to be valid in the whole EU.

It is not possible to change the RefMP of the initial MA application (usually linked to the generic/hybrid through demonstration of bioequivalence). However, reference can be made to another EU/EEA medicinal product (please see the principles below) in the exceptional case where the RefMP has ceased to be valid. The update of the product information (PI) in these cases may only concern new safety-relevant information following a change in the product information of the medicinal product that is referred to. Withdrawal of the marketing authorisation of the RefMP in a particular member state is not a valid argument to fully align the product information with that of another member state.

When the MA of the RefMP ceased to be valid reference can be made to another EU/EEA medicinal product within the same GMA as the RefMP for the purposes of an update of the product information (PI). In MRP/DCP, if the RefMP is still approved in one or more concerned member states, one of these products should be the primary choice as a basis for an update of the product information with recently approved information.

The following classification of variation should be chosen by the MAH:

- if the MAH chooses to update the PI with that of a medicinal product from the same GMA as the RefMP and the PI of the chosen product is harmonised among the participating Member States in the procedure or the Member States of the EU/EEA, a variation **C.2.a type IB** could be submitted, if applicable as a grouped variation.
- if the MAH chooses to adapt the PI to the recently approved changes for medicinal product from the same GMA as the RefMP and the PI of the chosen product is not harmonised among the participating Member States in the procedure or the Member States of the EU/EEA, a variation **C.2.b type II** has to be submitted, if applicable as a grouped variation. These type II variations could be submitted with a limited data package. An update of the overview and a sound justification for all proposed changes should be provided including an

explanation why a certain reference text has been selected for a specific change with a possible support in the literature references). As a general rule, the highest level of safety information should be chosen.

It is the responsibility of the MAH of the generic/hybrid product **to check the GMA** and **confirm the harmonisation**. This check has to be done within **every future variation** submission, as the product adapted to can never be considered as a new RefMP (therefore if the PI is not harmonised variation C.2.b type II will always need to be submitted).

Changes like non-safety related modifications in indications or posology (e.g. addition, extension,) have to be submitted as stand-alone type II variations C.4/C.6 together with the necessary documentation to support the proposed change.

If no medicinal product is available from the same GMA as the RefMP (i.e. the RefMP has been withdrawn in whole EU), the MAH can choose to update the PI with a different medicinal product not being from the same GMA as the RefMP. In these cases, a type II variation C.4 has to be submitted, if applicable as a grouped variation, in case amendments of different SmPC/PL sections are proposed, each to be justified by the relevant data set.

MAHs are reminded of their legal obligation to keep the PI of their medicinal product up to date. Often safety updates of the PI are linked to recommendations by PRAC or CMDh and can be implemented via type IA/IB variations since these updates have been discussed and agreed at European level and they are publicly available. Moreover, bibliographic reviews should be performed.

Note: A similar approach applies if the RefMP in the initial MA application was from UK (please see Question 3.2 in the CMDh Q/A - Post-Brexit)

VARIAZIONE 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 ₂₄
(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			
1. 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			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: riferimento all'accordo/alla valutazione delle autorità competenti.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

VARIAZIONE C.3

Come può essere presentata una variazione per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una procedura riguardanti PSUR o PASS o una procedura secondo l'articolo 45 e 46 del Regolamento 1901/2006 o 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.)?

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo una raccomandazione del PRAC o del CHMP relativa a procedure di PSUR, PASS o artt. 45 e 46 del Regolamento Pediatrico può essere presentata come:

- tipo IAIN – C.3.a) - solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi all'Assessment/Outcome della procedura di cui alla domanda di variazione non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA durante la fase di istruttoria della variazione, ovvero solo quando la variazione implementa l'esatto testo previsto dalla raccomandazione e non comporta modifiche agli stampati già autorizzati ad eccezione di quelle indicate dallo PSUSA stesso;
- tipo IB – C.3.b – quando non sono state concordate le traduzioni nazionali; quando l'implementazione della raccomandazione comporta modifiche agli stampati già autorizzati per cui è necessaria una valutazione da parte di AIFA;
- tipo II – C.3.c - quando all'interno della variazione sono presentati dati aggiuntivi che richiedono una valutazione completa, oltre all'attuazione del testo concordata.

Riguardo all'aggiornamento stampati a seguito di PSUR worksharing, non essendo concordato a livello europeo il testo del Foglio illustrativo, le variazioni vanno presentate come IB, C.3.b Si fa riferimento alla corrispondente Q&A , CMDh/132/2009 as amended.

VARIAZIONE C.3

3.3. Which procedure type is applicable for the implementation of product information updates after a PSUR worksharing procedure or single PSUR assessment (PSUSA) and when should the variations be submitted?

Answer:

The implementation of product information updates after a PSUR-WS can be submitted as a type IB variation under category C.3.b of the classification guideline provided no new additional data are submitted by the MAH. Although the revised PL wording (which is not usually agreed in the PSUR worksharing procedure) is not considered to be 'new additional data' a notification would not be possible, as there would be no agreed leaflet wording and no harmonised national translations. However, if the implementation of the product information update needs to be substantiated by new additional data submitted by the MAH then a type II variation under category C.3.c must be submitted.

In the case of implementation of product information updates after finalisation of a single PSUR assessment (with PRAC recommendation) a variation IA_{IN} under category C.3.a may be submitted if harmonised national translations are available irrespective of the medicinal product being part of the procedure and no further adaptation of the currently approved wording to the decision (EC or CMDh decision) is necessary. In cases where the wording has to be adapted this has to be submitted as a type IB under category C.3.b. In case the MAH submitted new data for assessment, the variation type to be submitted should be a type II.

For PSUSAs of NAPs the EMA publishes a timetable for submission of the variations which is applicable for all affected products including those that are not listed in the annex to the decision.

For PSUSAs of CAPs or mixed CAPs/NAPs the EC publishes the outcome but without a timeframe for submission. For all products that are involved in these procedures (as listed in the Annex to the EC decision) the Commission decision is to be implemented by the NCAs within 30 days. By analogy to the implementation of referral procedures, the respective variations have to be submitted within 10 days after publication of the Commission Decision on the EC website. For generic products or others not concerned by the PSUSA procedure itself, the changes have to be submitted via a variation procedure within 60 days of the publication of the Commission Decision on the EC website.

It should be noted that in case of type IA_{IN} variations the changes have to be implemented before submission, for type IB variations after approval.

VARIAZIONE 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

Le C.4 posso derivare anche da [Upgrade di variazioni di tipo IB](#) qualora l'Autorità Competente ravvisi la necessità della presentazione di nuovi dati a supporto per l'inserimento delle nuove informazioni richieste dal titolare.

A seconda delle sezioni del RCP aggiornate, le variazioni di tipo II si suddividono come segue:

- **Qualità** (sez. 2,3,6)
- **Sicurezza**
 - Sicurezza preclinica (sez. 4.6 e 5.3)
 - Sicurezza Clinica (sez. dal 4.3 al 4.9)
- **Efficacia** (sez. 4.1, 4.2 e 5)

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.			

Per i medicinali **rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale in classe A o H** in presenza di **una nuova indicazione terapeutica** prima di poter finalizzare la pratica va inviata dal Referente dell'Ufficio PPA al titolare AIC **«Comunicazione di parere favorevole per Aggiunta nuova indicazione»**.

Il Titolare AIC **entro 30 giorni** dalla data di ricezione della presente comunicazione deve presentare all'ufficio competente, **la propria proposta di prezzo ai sensi della normativa vigente**.

Alla fine dell'iter di contrattazione potrà essere finalizzata la pratica.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE COPERTE DA BREVETTO

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

In caso di medicinali generici già autorizzati, indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata per la domanda di rilascio dell'AIC, per procedere all'**eliminazione** dagli stampati delle informazioni coperte da brevetto, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi **4.1, 4.2 e 5.1** del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo, l'AIFA accetta la presentazione di una variazione di **tipo IA(in)**.

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

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

MONITORAGGIO ADDIZIONALE

- Sono medicinali oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie.
- Si applica in particolare a:
 - medicinali contenenti **nuove sostanze attive** autorizzate in Europa dopo il 1° gennaio 2011; tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
 - medicinali per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è **tenuto a effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS)**;
 - medicinali **soggetti a studi sulla sicurezza** dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica);
 - medicinali la cui autorizzazione è **subordinata a particolari condizioni** (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o **autorizzati in circostanze eccezionali** (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali **autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione** o il **monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco**.
- Ulteriori medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale dietro **decisione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)**.
- Tali medicinali vengono **identificati da un simbolo nero**, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale

< ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

RCP

FI

VARIAZIONE 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 aggiuntionale	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 aggiuntionale 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 aggiuntionale.			
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).			

CASI STUDIO: ESEMPI APPLICATIVI

ESEMPIO 1: C.2.a ADEGUAMENTO ALL'ORIGINATOR

1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

☒ Human ☐ Veterinary

☐ National Authorisation in MRP/DCP

☐ EU Authorisation

☒ National Authorisation

Variation procedure number(s)¹ ?

Click here to populate variation number in section 2

Type of Application (tick all applicable options)

☒ Single variation

☐ Grouping of variations

☐ Worksharing

☐ Type IA_{TH}

☐ Type IA

☐ Type IB unforeseen² ?

☒ Type IB

☐ Type II

☐ Type II Art. 29⁴ ?

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

☐ Indication

☐ Paediatric requirements

☒ Safety

☐ Following Urgent Safety Restriction

3. TYPES OF CHANGE(S)

☒ Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation

To add a variation Item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected		Procedure type	Top
C.2	1	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product		
☒ a)		Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH	IB	+ -

Il medicinale equivalente ha presentato una variazione C.2.a (N1B/2026/XXX) per adeguarsi alla variazione VN2/2026/XXX C.4. dell'originator

OK

MEDICINALE EQUIVALENTE

1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

☒ Human ☐ Veterinary

☐ National Authorisation in MRP/DCP

☐ EU Authorisation

☒ National Authorisation

Variation procedure number(s) ¹ [?](#)

[Click here to populate variation number in section 2](#)

Type of Application (tick all applicable options)

☒ Single variation

☐ Grouping of variations

☐ Worksharing

☐ Type IA_{2M}

☐ Type IA

☐ Type IB unforeseen² [?](#)

☒ Type IB

☐ Type II

☐ Type II Art. 29⁴ [?](#)

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

☐ Indication

☐ Paediatric requirements

☒ Safety

☐ Following Urgent Safety Restriction

3. TYPES OF CHANGE(S)

☒ Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation **variation Item**. Click **Show All Types** and select check boxes for the required **variation items**. When all **we been selected click Show only Selected**.

Show All Types

Variation	Selected
C.1.2.a	1

C.1.2	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product	Procedure type	Top
☒ a)	Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH	IB	+ -

3. TYPES OF CHANGE(S)

☒ Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variation included in this application: Please follow instructions below to add variation

To add a variation Item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.3.b	1
C.2	1

	Changes (Safety/Efficacy) to Human and Veterinary Medicinal Products	Procedure type	Art. 5
C.3.b	Other variation	☐ IA ☒ IB ☐ II	Implement. Date:

	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.	Procedure type	
C.4		II	+ -

La presentazione della domanda di variazione del medicinale equivalente è CORRETTA?

Qual è la corretta presentazione?



Opzione 1

2 x C.2.a

Opzione 2

**1 C.2.a
1 C.3.b**

Opzione 2

Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

Quali documenti devo presentare a supporto della domanda?

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

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

Si applica il silenzio/assenso?

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

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

Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

Cosa si intende per univoca?

Aspartame (E 951)	09/10/2017	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.
--------------------------	-------------------	-------	------	---	---

Alcol benzilico	09/10/2017	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di alcol benzilico per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.	
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico.	La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Informazione da riflettere in RCP: avvertenza al paragrafo 4.4 se usato in neonati.
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.	Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).
Alcol benzilico	09/10/2017	Topica	Zero	Alcol benzilico può causare lieve irritazione locale.	

Esempio 3: modifiche al QRD template e frase sulle segnalazioni avverse

Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto

4.8 Effetti indesiderati

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).*

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga <al medico> <o> <,> <al farmacista> <o all'infermiere>. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Allegato V

Italia

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Nell'ambito di quale variazione posso farlo?

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

Il cambio indirizzo segnalazioni avverse all'interno di variazioni del gruppo Q non è accettabile in accordo a quanto specificato dalla corrispondente Q&A del documento Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009 as amended*, reperibile al seguente link:
<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation.html>

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

3.16. Under which classification category can editorial changes be submitted?

Answer:

Editorial changes in the SmPC (and corresponding PIL/labelling), updates in line with the QRD template, adaptation to excipient guidelines, etc. without any impact on the content of the dossier, can be included within the scope of another planned type IB or type II variation under chapter C that affects the product information. No separate variation submission is necessary and no reference to a variation code is required.

Changes to the details of the national reporting systems to communicate adverse reactions as laid down in Appendix V are also regarded as editorial, but if needed this information may also be updated through a national type IA C.z procedure.

Concerning other editorial changes of Module 3, 4 and 5 please refer to EMA [Post-authorisation Guidance Q&A on Editorial Changes](#).

ESEMPIO 4

La variazione di cambio denominazione del medicinale è una modifica che ha impatto sugli stampati?



A.2 Modifiche nella denominazione (di fantasia) del medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) per i prodotti autorizzati secondo la procedura centralizzata	1	1, 2	IA _{IN}
b) per i prodotti autorizzati secondo la procedura nazionale		2	IB
Condizioni			
1. La verifica da parte dell'EMA relativa all'accettabilità della nuova denominazione è stata fatta ed è risultata positiva.			
Documenti da fornire			
1. Copia della lettera dell'EMA recante accettazione della nuova denominazione (di fantasia).			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

<▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> [Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{Nome (di fantasia) dosaggio forma farmaceutica}

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrizione generale> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<2.2 Composizione qualitativa e quantitativa> [Unicamente per medicinali per terapia avanzata]

<Eccipiente(i) con effetti noti>

<Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.>

3. FORMA FARMACEUTICA

<La linea d'incisione serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.>

<La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.>

<La compressa può essere divisa in dosi uguali.>

ESEMPIO 5

In caso di blister già registrato PVC/Alu, la presentazione di una variazione per l'aggiunta di un blister con lo stesso materiale (PVC/Alu) ma con spessore o grammatura differente in uno dei due componenti, comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC?



No, il diverso spessore o la diversa grammatura non comporta l'attribuzione di un nuovo codice AIC. L'aggiunta di un confezionamento primario con specifiche tecniche diverse da quelle del confezionamento autorizzato, quali spessore e grammatura, dovrà essere richiesta tramite apposita variazione e la relativa sezione del dossier aggiornata di conseguenza.

ESEMPIO 6

L'Applicant invia la LoI, al CMDh contact point di AIFA, per una procedura di WS per una variazione di sicurezza C.4 per questi due medicinali dello stesso Titolare:

- 1) Farmaco X autorizzato nazionalmente in IT**
- 2) Farmaco Y autorizzato nazionalmente in DE**

La richiesta è corretta?



SI



Dott.ssa Margherita Parziale
Ufficio Procedure Post Autorizzazione
Email: m.parziale@aifa.gov.it