

Agenzia Italiana del Farmaco

Ufficio Autorizzazioni all'Immissione in Commercio di Medicinali

AIC-01
Giugno 2007 Rev. 0

Variazioni di tipo I

Linea guida sull'applicazione del Regolamento 1084/2003/CE



AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Ufficio Autorizzazioni all'Immissione in Commercio di Medicinali

AIC-01
Giugno 2007 Rev. 0

Variazioni di tipo I

Linea guida sull'applicazione del Regolamento 1084/2003/CE

Direttore responsabile

Nello Martini

Coordinamento

Caterina Gualano

Gruppo di lavoro e redazione

Sabrina Giacomelli

Emanuela Fabbri

Biancamaria Bruno

Claudia Bernardini

Patrizia Deiana

Realizzazione editoriale e grafica

Il Pensiero Scientifico Editore

Si ringrazia per la gentile e preziosa collaborazione

FARMINDUSTRIA

ANIFA

ASSOGENERICI

Si ringrazia, inoltre: Antonella Bonetti e Stefania Pulimeno (esperti in affari regolatori)

Indice

PREFAZIONE	7
INTRODUZIONE	9
CRITERI E METODOLOGIA	9
IL CHECK	9
<i>Application form</i>	13
Esito del check	15
L'ISTRUTTORIA	15
ASPETTI GENERALI	18
Variazioni e "non variazioni"	18
Variazioni conseguenti, parallele e umbrella variations	18
<i>Variazioni conseguenti</i>	18
<i>Variazioni parallele</i>	19
<i>Umbrella variations</i>	19
Change, addition e replacement	23
Gestione delle confezioni in sostituzione o in aggiunta	24
Medicinali biologici	25
Certificate of European Pharmacopoeia (CEP)	26
Lotti industriali e lotti pilota	26
Modifiche su un medicinale prodotto da più officine	26
Stampati	26
Predisposizione atti finali:	27
Pubblicazione in GU	27

ASPETTI PARTICOLARI	27
<i>Variazione 1</i>	27
<i>Variazioni 1 e 5</i>	28
<i>Variazione 2</i>	28
<i>Variazioni 4 e 5</i>	28
<i>Variazione 5</i>	28
<i>Variazioni 7 e 8</i>	28
<i>Variazione 10</i>	30
<i>Variazioni 12, 19, 26, 37</i>	30
<i>Variazioni 13, 20, 27, 38</i>	31
<i>Variazioni 13, 38</i>	31
<i>Variazione 14</i>	31
<i>Variazioni 14 e 15</i>	31
<i>Variazioni 15, 16, 21, 22</i>	32
<i>Variazione 15</i>	32
<i>Variazione 18</i>	33
<i>Variazione 22</i>	33
<i>Variazione 25</i>	33
<i>Variazione 28</i>	34
<i>Variazione 29</i>	34
<i>Variazione 31</i>	35
<i>Variazione 32</i>	35
<i>Variazione 33</i>	35
<i>Variazione 36</i>	35
<i>Variazione 40</i>	36
<i>Variazione 41</i>	36
<i>Variazione 42</i>	36
<i>Variazione 43</i>	36
<i>Variazione 46</i>	36
NORMATIVA PERTINENTE E ALTRI RIFERIMENTI	37
GLOSSARIO	37
ALLEGATO I	39

Prefazione

La "Linea guida sull'applicazione del Regolamento 1084/2003/CE: Variazioni di tipo I" è frutto di un lavoro di approfondimento dell'ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e ha lo scopo di facilitare la presentazione, da parte delle Aziende Farmaceutiche, delle variazioni di tipo I dei medicinali, perseguendo efficacemente l'obiettivo di una gestione semplice, rapida ed efficiente delle modifiche minori all'AIC.

Nel corso della realizzazione della linea guida l'Ufficio AIC si è avvalso del prezioso confronto con i rappresentanti delle Aziende Farmaceutiche e si è prefisso di rispondere, innanzitutto, ai problemi più frequentemente incontrati dagli operatori del settore. L'aggiornamento periodico del documento permetterà di prendere in esame le tematiche emergenti non contemplate nella presente versione e di aggiornare gli aspetti normativi e tecnico/scientifici in linea con i requisiti previsti a livello nazionale ed europeo.

Il Direttore Generale
Nello Martini

INTRODUZIONE

Nel corso dell'attività di verifica istruttoria delle variazioni di tipo I con procedura nazionale, l'ufficio AIC ha riscontrato la difficoltà da parte delle Aziende nel presentare variazioni di tipo I che fossero adeguate da un punto di vista formale, regolatorio e tecnico, con conseguente perdita di efficienza dell'intero processo e con dispersione di risorse sia da parte delle Aziende che dell'Autorità Regolatoria.

Scopo di questa linea guida è fornire chiarimenti ed indicazioni circa la corretta applicazione del Regolamento 1084/2003/CE¹ alle procedure nazionali e di mutuo riconoscimento con Italia RMS ed individuare una modalità operativa che consenta di perseguire efficacemente uno degli obiettivi principali del Regolamento, cioè quello di una gestione semplice, rapida ed efficiente delle variazioni minori all'AIC.

CRITERI E METODOLOGIA

L'obiettivo prioritario dell'Autorità Regolatoria è quello di tutela della salute pubblica: alla luce di questo principio basilare e a fronte della possibilità di applicare un'interpretazione più o meno restrittiva al testo del Regolamento, si è scelta la soluzione che è parsa assicurare le migliori garanzie di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale e di riduzione del rischio di un suo uso non corretto.

In linea di principio si è applicata una stretta aderenza a quanto prescritto dal Regolamento e, ad esempio, laddove la variazione richiesta non è espressamente individuabile tra le tipologie previste, questa deve essere presentata come variazione di tipo II. Tuttavia, in alcune situazioni, esplicitamente codificate nella presente linea guida, viene accettata la classificazione come variazione di tipo I, nel caso in cui una variazione di tipo II non trovi riscontro oggettivo nella necessità di un approfondimento tecnico in fase di istruttoria e la tipologia di variazione sia ragionevolmente assimilabile ad una di quelle di tipo I codificate dal Regolamento.

Nella scelta degli aspetti da prendere in esame nella linea guida si è tenuto conto delle problematiche più frequentemente riscontrate dall'ufficio AIC nel corso della valutazione e dei temi indicati dalle Aziende farmaceutiche attraverso una casella di posta elettronica appositamente attivata per segnalare le questioni ritenute da chiarire, accompagnate da una proposta di soluzione.

IL CHECK

Nella fase di check viene verificato:

1. che il soggetto richiedente la variazione corrisponda al titolare dell'AIC del medicinale oggetto della variazione o sia soggetto che agisce in nome o per conto dello stesso;
2. lo stato autorizzativo delle confezioni del medicinale oggetto della modifica;
3. per le MRP con Italia RMS, che il numero di MRP individuato dalla ditta richiedente sia corretto;

¹ Di seguito nel testo indicato come "Regolamento".

4. che la tipologia di variazione sia indicata correttamente;
5. che siano rispettate le condizioni previste dall'allegato I² della presente linea guida;
6. che sia presente la documentazione richiesta dalla normativa vigente e dall'allegato I della presente linea guida.

Nel dettaglio, per quanto riguarda il punto 6, la notifica deve essere corredata dalla seguente documentazione:

- una lettera di accompagnamento, che indichi chiaramente il prodotto oggetto della variazione, (con numero di AIC), il tipo di variazione, il rationale della modifica, la lista dei documenti presentati (con il riferimento del numero del rispettivo allegato);
- l'attestazione originale del versamento dei diritti dovuti ai sensi del D.M. 24/05/2004 e successive modifiche (bollettino postale o bonifico bancario) effettuato sul Conto Corrente Postale corretto a seconda del tipo di tariffa e compilato in modo adeguato: nella causale del versamento va precisato il nome del medicinale, l'esatta tipologia e sottotipologia della modifica e di eventuali modifiche conseguenti. Per i pagamenti effettuati con il bollettino postale, se la descrizione è troppo estesa per il campo previsto, inserire "VEDI RETRO" e dettagliare il tutto nella parte bianca del bollettino. Qualora l'azienda non possa esibire l'originale, è possibile allegare la fotocopia con relativa giustificazione. Per i versamenti *online* deve essere allegata la ricevuta dell'avvenuto addebito con descrizione dettagliata della causale;
- l'*application form*³ datato e firmato dal legale rappresentante del richiedente o persona ad esso formalmente comparata, debitamente compilato; è richiesta, inoltre, copia dell'*application form* compilato, su supporto informatico (si veda anche paragrafo "predisposizione atti finali"), in formato word;
- check list, costituita dalla pagina dell'allegato I della presente linea guida, relativa alla variazione in oggetto. Il richiedente deve contrassegnare tutte le caselle che precedono le condizioni e le documentazioni richieste dalla tipologia di variazione in oggetto con un opportuno contrassegno oppure, se una specifica condizione o documentazione non è applicabile per la variazione in questione, con "N.A.": non devono cioè essere lasciate in bianco caselle relative a condizioni o documentazione previste dalla modifica in oggetto. Nel caso in cui venga riportato "N.A.", deve essere fornita adeguata giustificazione, direttamente nella relativa casella o con una nota a piè di pagina. Infine, non devono essere contrassegnate caselle relative a condizioni o documentazione non previste dalla modifica in oggetto. Ad esempio, nella variazione 35a, le caselle relative alla condizione 2 ed alla documentazione 2 e 3 non vanno contrassegnate in quanto non previste dalla tipologia in oggetto; nella variazione 39, vanno contrassegnate tutte le caselle (in quanto tutte le condizioni e le documentazioni elencate sono previste da questa tipologia) con un contrassegno o, se adeguatamente giustificato, con un "N.A.";

² L'allegato I rappresenta la traduzione della "Guideline on dossier requirements on Type IA and Type IB notifications" integrata in accordo con la presente linea guida.

³ Application for Variation to a Marketing Authorisation – EUDRALEX – Pharmaceutical Legislation: Notice to Applicants, VOLUME 2C – Regulatory Guidelines.

Tipologia 35a:

35. Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Forme farmaceutiche orali a rilascio immediato	1,3,4	1,4	IA
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti a rilascio modificato o prolungato	1,2,3,4	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input checked="" type="checkbox"/> 1. Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto determinato in base ad un minimo di due lotti di dimensione pilota è comparabile a quello del prodotto autorizzato. Qualora non sia fattibile la procedura di prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile a quello del prodotto autorizzato.			
<input type="checkbox"/> 2. Il rivestimento non è un fattore critico per il meccanismo di rilascio.			
<input checked="" type="checkbox"/> 3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate solo per quanto attiene al peso e alle dimensioni, se applicabile.			
<input checked="" type="checkbox"/> 4. Gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati avviati con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti alla stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi e si garantisce il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input checked="" type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIA, IIB e IIF1 (ex parte IIE1) o pagine equivalenti nel formato CTD			
<input type="checkbox"/> 2. Profilo di dissoluzione comparativo di almeno due lotti su scala pilota della nuova formulazione e due lotti industriali della formulazione autorizzata (non devono essere evidenziate differenze significative relativamente alla comparabilità, cf " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ", allegato II). Per prodotti medicinali a base di erbe, può essere accettabile il profilo di disgregazione comparativo.			
<input type="checkbox"/> 3. Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di bioequivalenza in accordo con " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ".			
<input checked="" type="checkbox"/> 4. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità.			

Tipologia 39:

39. Modifica o aggiunta di impressioni, punzonature o di altri contrassegni (incisioni/linee di divisione escluse) apposte su compresse o su capsule, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicinale	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2	1	IA
Condizioni:			
<input checked="" type="checkbox"/> 1. Non sono state modificate le specifiche del prodotto finito al rilascio e al termine del periodo di validità (ad eccezione dell'aspetto).			
<input type="checkbox"/> 2. Qualsiasi nuovo inchiostro deve essere conforme alla legislazione farmaceutica pertinente. N.A.*			
Documentazione:			
<input checked="" type="checkbox"/> 1. L'aggiornamento delle pagine relative di Parte IIA, IIC (nel caso di un nuovo inchiostro), IID e IIF (vecchia parte IIE) o equivalenti pagine nel formato CTD (incluso un disegno dettagliato o una descrizione scritta dell'aspetto attuale e proposto).			

* Con adeguata giustificazione, ad esempio: "non viene usato inchiostro".

N.B. nelle MRP con Italia RMS va allegata anche copia della pagina della *Guideline on dossier requirements for type IA and IB variations* relativa alla variazione in oggetto, debitamente compilata.

- la documentazione richiesta dalla linea guida va preferibilmente presentata nell'ordine previsto dalla linea guida stessa;
- per le MRP con Italia RMS, la lista delle date di consegna della notifica ai CMS (tale lista può essere consegnata anche successivamente).

Inoltre, come indicato dal comunicato dell'ufficio AIC PROT. N. DGFMDM 6775 del 03/02/2004:

- per quanto riguarda la circolare n. 9 del 18 luglio 1997, il floppy disk deve essere sempre presentato ai fini della numerazione delle variazioni; se applicabile, l'allegato D (scheda rilevazione dati tecnici) deve essere inviato anche in formato cartaceo;
- nelle variazioni in cui deve essere presentato il decreto di autorizzazione del sito produttivo o un formale accreditamento, tale documento, per le società estere, deve essere in originale o in copia conforme e, nel caso di atti in lingua diversa dall'italiano o dall'inglese⁴, deve essere allegata la traduzione giurata;
- nelle variazioni in cui si richiede documentazione attinente alla TSE, dove pertinente, deve essere presentata la dichiarazione da parte del titolare dell'AIC in accordo al Decreto Ministeriale 28/12/2000;
- nelle variazioni in cui sono richieste le dichiarazioni di assunzione di responsabilità da parte del titolare, tali dichiarazioni devono essere in originale. La persona che firma la dichiarazione deve essere adeguatamente identificata con i dati anagrafici (nome e cognome) e con la qualifica;

⁴ Notice to Applicants – Volume 2a, Chapter 7.

- nelle variazioni in cui deve essere presentato un "aggiornamento" della parte IIA, B, C, D, E, F, o corrispondenti sezioni del CTD, si ricorda che l'aggiornamento della parte chimico/farmaceutica del dossier attraverso le variazioni, comporta obbligatoriamente la conversione in formato CTD delle parti modificate, laddove ciò non sia stato già fatto. Nella sezione dell'*application form* in cui viene riportata la situazione "present/proposed" dovranno essere opportunamente indicati, in modalità evidenziata, i paragrafi oggetto della modifica (vedi anche quanto precisato nella sezione "*application form*", in particolare al punto relativo alla sezione "present" e "proposed");
- nelle variazioni in cui deve essere presentato un *Certificate of Suitability* della Farmacopea Europea aggiornato si richiede di allegare una copia della versione precedente.

Application form

Va sottolineato che è importante che l'*application form* venga compilato correttamente; di seguito sono riportate alcune indicazioni in proposito:

- in caso di variazioni conseguenti, queste vanno indicate nella sezione "*Type IA and IB changes*" e va indicata una chiara giustificazione della consequenzialità nella sezione "*Background for change & justification for consequential changes*"; ad esempio:

TYPE IA and IB CHANGES (<i>Tick the appropriate change required</i>)				
<input checked="" type="checkbox"/> Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this change is attached and the relevant boxes for conditions and documentations are ticked	Main Change		Conse-quential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
37. Change in the specification of the finished product				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter		<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
38. Change in test procedure of the finished product				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Minor change to an approved test procedure for biological active substance or biological excipient		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure		<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

BACKGROUND FOR CHANGE & JUSTIFICATION FOR CONSEQUENTIAL CHANGES
(if applicable)

(Please give brief background explanation for the proposed changes to your MA, as well as a justification in case of consequential changes)

Aggiunta di una specifica per uniformare l'elenco delle specifiche del prodotto negli Stati Membri in cui è commercializzato

L'aggiunta della nuova specifica richiede l'aggiunta del relativo metodo di analisi

- in caso di presentazione contestuale di variazioni parallele, va presentata una notifica per ciascuna variazione e quindi nella sezione "*Type IA and IB changes*" va riportata solo la variazione in oggetto, mentre il riferimento alle modifiche presentate contemporaneamente va sempre indicato nell'apposita sezione "*Other application(s)*";
- nella sezione "*scope*" va inserita una breve dichiarazione sul fine della variazione, ad esempio: "per aggiungere il sito X come sito aggiuntivo per la produzione del prodotto finito";
- nella sezione "*background*" va inserita una breve dichiarazione sulle motivazioni ad esempio, nel caso di aggiunta di sito di produzione del prodotto finito: "a causa di aumentata richiesta commerciale";
- la sezione "*present*" e "*proposed*" deve essere debitamente compilata in modo che sia chiara la modifica che si intende apportare. Se lo spazio a disposizione non è sufficiente (ad esempio quando sono presentate diverse variazioni consequenziali) è possibile aggiungere un foglio. Non sono accettabili frasi come "vedi documentazione allegata" o "si rimanda a quanto approvato". È da sottolineare che, qualora non sia possibile riportare le suddette informazioni in quanto la modifica riguarda parti riservate del dossier cui il richiedente non ha accesso (ad esempio *closed part del Drug Master File*), la notifica va presentata come variazione di tipo II. Nella sezione "*present*" e "*proposed*" deve essere chiaro se la modifica proposta riguarda un'aggiunta o una sostituzione: a tale proposito, nella sezione "*proposed*" è opportuno indicare la situazione complessiva, mettendo in evidenza (con carattere in grassetto, sottolineato o corsivo) la modifica stessa. Di seguito è indicato come deve essere riportata, ad esempio, la sostituzione e l'aggiunta di un sito produttivo:

Sostituzione:

PRESENT	PROPOSED
Produttore principio attivo: Produttore A	Produttore principio attivo: Produttore B

Aggiunta:

PRESENT	PROPOSED
Produttore principio attivo: Produttore A	Produttore principio attivo: Produttore A Produttore B

Se la modifica riguarda un testo è preferibile riportare i dettagli della stessa con la funzione “revisioni” attivata. Ad esempio:

PRESENT	PROPOSED
Miscelare per circa due minuti.	Miscelare per circa due <u>cinque</u> minuti.

Va comunque sempre tenuto presente che:

- deve essere evitata la presentazione di documentazione ridondante;
- deve essere evitata la presentazione di notifiche assemblate in maniera confusa o non razionale.

Tali situazioni, infatti, non facilitano il processo di istruttoria e potrebbero pertanto portare ad una invalidazione della procedura per “pratica non valutabile”.

Esito del check

Per le variazioni di tipo IA, anche se non è prevista una fase di check distinta da quella di istruttoria da un punto di vista della tempistica, vengono, comunque, effettuati i controlli sopra descritti. Per questa tipologia di variazioni, qualsiasi irregolarità rilevata porta all'invalidazione ed alla chiusura della pratica.

Per quanto riguarda le variazioni di tipo IB:

1. Nel caso in cui non venga rispettata una o più condizioni previste dall'allegato I della presente linea guida e/o il soggetto richiedente la variazione non corrisponda al titolare dell'AIC, la notifica è non valida e viene chiusa. La notifica è non valida e viene quindi chiusa anche nel caso di tipologia non corretta, a meno che non si tratti di un errore formale e sanabile, ad esempio, con la rettifica dell'*application form* ma senza sostituzione della documentazione presentata.
2. In tutti gli altri casi di irregolarità viene fatta richiesta di integrazioni per la fase di check.

L'ISTRUTTORIA

Completata la fase di check, se la notifica risulta valida, inizia la fase di istruttoria della modifica, al termine della quale l'Autorità Regolatoria esprime parere di regolarità o non regolarità della variazione proposta.

Nel caso di una variazione di tipo IA, il check e l'istruttoria devono essere effettuati entro 14 giorni dal ricevimento e viene espresso un parere di regolarità o non regolarità senza la possibilità di richiedere documentazione integrativa.

Nel caso delle variazioni di tipo IB, entro 30 giorni dalla conclusione di un check positivo (giorno 0), l'autorità competente può⁵:

⁵ Best Practice Guides for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure June 2004 – in: <http://heads.medagencies.org/>: MRFG – Guidance Documents in the Mutual Recognition Procedure.

1. approvare la variazione: l'ufficio AIC informa il richiedente della regolarità;
2. chiedere ulteriore documentazione: l'ufficio AIC informa il richiedente delle carenze riscontrate (“*Richiesta documentazione integrativa*”) e i termini previsti per la istruttoria sono interrotti finché non sia stata fornita dalla ditta richiedente la documentazione richiesta; il richiedente è tenuto a presentare la documentazione integrativa entro 30 giorni dalla data del protocollo della richiesta. L'ufficio, comunque, applicherà a tale termine una proroga automatica di 10 giorni in considerazione dei tempi di recapito postale.
Se si tratta di una procedura di mutuo riconoscimento (MRP) la documentazione integrativa va presentata sia all'RMS che ai *Concerned Member States* (CMS), e all'RMS va presentata anche la lista delle consegne ai CMS.
L'ufficio AIC esprime parere definitivo sulla regolarità della notifica emendata entro 30 giorni dal ricevimento della documentazione integrativa e informa il richiedente come descritto al punto 1 o al punto 3;
3. non approvare la variazione: l'ufficio AIC informa il richiedente della non regolarità, indicandone le motivazioni.

Va sottolineato che anche le variazioni di tipo IA prevedono il riconoscimento della validità della notifica, e pertanto il richiedente deve attendere la conferma da parte dell'Autorità Regolatoria che la notifica è valida, prima di implementare la modifica.

Per le variazioni IB, nella fase di check il richiedente è contattato solo nei casi in cui la notifica non sia regolare (viene avvisato della non regolarità o viene invitato a produrre ulteriore documentazione); nel caso in cui il check è positivo, scatta la fase di istruttoria, senza avviso al richiedente, almeno fino a che l'implementazione dell'attuale sistema di trasparenza non consenta di comunicare automaticamente il day 0. In attesa dell'implementazione sopra descritta, la fase istruttoria (day 0) scatta convenzionalmente il decimo giorno lavorativo successivo alla data di deposito della variazione. Al termine della procedura il richiedente riceve comunicazione dell'esito e quindi, anche in questo caso, può attuare la modifica solo dopo aver ricevuto la lettera di approvazione finale da parte dell'AIFA.

Sia dal Regolamento che dal NtA⁶ risulta chiaro che, per le variazioni di tipo IB, è possibile richiedere al titolare dell'AIC di emendare la notifica una sola volta in fase di check ed una sola volta in fase istruttoria; inoltre, come detto in precedenza, in fase istruttoria l'Autorità Regolatoria può anche esprimere direttamente un parere non favorevole senza richiedere documentazione. Non è prevista, pertanto, una seconda richiesta di documentazione da parte dell'Autorità Regolatoria. Tali situazioni, d'altra parte, sarebbero inconciliabili con uno degli scopi del Regolamento, esplicitato nell'introduzione del capitolo 5 del volume 2A del NtA, ossia quello di ridurre il carico di lavoro per l'Autorità Regolatoria nella gestione delle variazioni minori.

In caso la richiesta di modifica venga respinta, il Regolamento prevede, solo per le variazioni di tipo IB, che il titolare o le autorità competenti degli altri Stati Membri possano deferire la materia all'EMEA, per l'arbitrato⁷. Tale possibilità è, tuttavia, applicabile solo alle procedure di mutuo riconoscimento.

⁶ Notice to Applicants – Volume 2a – Procedures for marketing authorisation – CHAPTER 5 – Variations.

⁷ Regolamento 1084/2003/EC, art. 5 comma 11.

L'efficacia della modifica decorre dalla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, Parte II, effettuata dalla ditta richiedente entro 45 giorni dalla data della lettera di regolarità.

La comunicazione della data di pubblicazione della variazione, congiuntamente agli stampati eventualmente modificati, deve essere trasmessa all'ufficio AIC.

Invece, le modifiche introdotte non dovranno più essere comunicate dagli interessati alle Federazioni nazionali degli ordini dei medici chirurghi e odontoiatri e dei farmacisti.

ASPETTI GENERALI

Variazioni e “non variazioni”

Il titolare è tenuto a notificare all'Autorità Regolatoria qualsiasi modifica “ai termini dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio”. Con questa disposizione di legge si intende che deve essere notificata, attraverso il sistema delle variazioni, qualsiasi modifica (anche formale) alle informazioni riportate o che è previsto che siano riportate nel dossier di registrazione. Per contro, non vanno notificate modifiche di quegli aspetti che non sono contemplati nel dossier di registrazione e che, generalmente, sono materia di GMP. Ad esempio, il NtA nel “Presentation and format of the dossier CTD” non richiede che venga indicato il nome dei fornitori degli eccipienti e pertanto, se tale informazione non è presente nel dossier di registrazione, la modifica di un fornitore di eccipiente non deve essere notificata. Tuttavia, qualora tale informazione, nonostante non richiesta, sia presente nel dossier di registrazione, la sua modifica deve essere presentata come variazione di tipo II in quanto non prevista tra le tipologie del Regolamento 1084/2003/CE e non assimilabile a nessuna di queste.

Variazioni conseguenti, parallele e *umbrella variations*

Ciascuna notifica può riguardare una sola variazione⁸. Frequentemente, tuttavia, il titolare dell'AIC ha necessità di apportare, nel contempo, più modifiche allo stesso prodotto; in questo caso ciascuna notifica deve contenere un riferimento alle altre, nell'*application form*. La sezione in cui queste vanno indicate (si veda anche il paragrafo “il Check”) e le modalità di presentazione delle diverse notifiche dipende dalla relazione che intercorre tra le suddette variazioni e, in particolare, se esiste un rapporto di consequenzialità o di correlazione.

Variazioni conseguenti

Una variazione è considerata conseguente quando è il risultato diretto ed inevitabile di un'altra variazione e non semplicemente una modifica che si attua nello stesso momento di un'altra⁹: nel caso di modifiche conseguenti, il Regolamento prevede che una singola notifica possa comprendere tutte le variazioni necessarie¹⁰. Un esempio di consequenzialità è la modifica di una specifica che comporta una modifica della corrispondente procedura di prova. Altri esempi di variazioni conseguenti sono riportate nella *Guideline on dossier requirements for type IA and IB notifications*: un caso è quello di variazioni relative alla modifica di un sito di produzione del prodotto finito; quando viene proposto un nuovo sito per più fasi di produzione (ad esempio produzione in bulk, confezionamento primario e secondario, controllo e rilascio dei lotti, corrispondenti rispettivamente alle variazioni 7c, 7b, 7a, 8b2), le rispettive variazioni vengono considerate conseguenti; ciò si applica anche quando vengono proposti più siti di produzione, a condizione che tali siti siano tra loro complementari in relazione alle varie fasi del ciclo produttivo. In accordo con la succitata linea guida, sono considerate conseguenti anche le

⁸ Regolamento 1084/2003/EC, art. 4 comma 2 e art. 5 comma 2.

⁹ Guideline on Dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications Revision 1 (July 2006).

¹⁰ Regolamento 1084/2003/EC, art. 4 comma 3 e art. 5 comma 3.

variazioni che non coprono l'intero ciclo produttivo (ad esempio l'aggiunta di un sito che effettui il confezionamento primario e secondario). Vanno presentate, invece, come parallele, variazioni che propongono più siti per la stessa fase di produzione (si veda, per ulteriori dettagli, anche il paragrafo "Aspetti particolari: Variazioni 7 e 8").

Non sono considerate conseguenti le modifiche legate a motivazioni commerciali (ad esempio la modifica di dimensione del lotto o del processo produttivo in seguito alla modifica dell'officina¹¹).

Le variazioni IA possono avere come conseguenti solo variazioni IA, mentre variazioni IB possono avere come conseguenti variazioni IA o IB; nel caso in cui siano presentate come conseguenti variazioni di tipologia diversa (IA e IB) viene applicata a tutte la tempistica prevista per le variazioni IB ed è possibile richiedere un'integrazione di documentazione anche per la IA. Per più variazioni conseguenti deve essere presentata un'unica notifica, ed un unico *application form*; è richiesta invece una check list per ogni variazione. L'atto amministrativo dell'Autorità Regolatoria sarà unico.

Se il richiedente presenta più modifiche consequenziali, questo deve essere chiaramente giustificato nell'*application form*. L'ufficio, comunque, verifica l'accettabilità della consequenzialità proposta. Nel caso in cui tale consequenzialità non venga riconosciuta, al richiedente sarà richiesto di presentare, per le notifiche considerate erroneamente conseguenti, distinte domande parallele corredate dalla relativa documentazione.

Nel caso di una variazione principale e una o più variazioni conseguenti, è dovuto il pagamento dei diritti previsti per un'unica variazione.

Variazioni parallele

Le variazioni parallele sono modifiche non consequenziali tra loro ma connesse da un punto di vista tecnico, la cui presentazione e istruttoria contemporanea può rappresentare un vantaggio sia per il richiedente (è possibile ad esempio fornire un'unica dichiarazione, o certificazione, oppure documentazione in originale in una delle variazioni e presentare copia della stessa nelle altre, specificando, in queste ultime, in quale variazione è presente la documentazione originale) sia per il valutatore che ha così una visione d'insieme delle modifiche apportate.

Nel caso delle variazioni parallele va comunque presentata una notifica separata per ciascuna di esse e, quindi, è dovuto il pagamento delle tariffe previste per ciascuna variazione. Da parte dell'Autorità Regolatoria verrà espresso, se possibile contestualmente, un parere indipendente per ciascuna variazione.

Umbrella variations

La possibilità di presentare più variazioni di tipo IA e IB strettamente collegate come un'unica variazione di tipo II (*umbrella variation*) non è esplicitamente prevista dal Regolamento ma è stata più volte discussa presso l'MRFG (ora CMDh) in particolare nell'ambito del *Variation Subgroup*; anche in considerazione di tali approfondimenti, l'ufficio AIC accetta, in casi specifici, la presentazione di *umbrella variations*.

¹¹ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 December 2004 – <http://heads.medagencies.org/> – Question 18.

Una circostanza in cui è opportuno presentare un' *umbrella variation*, è quando vengono presentate più modifiche di tipo I, l'applicabilità di una o più delle quali dipende dall'autorizzazione di una o più delle altre. In questi casi la presentazione di un' *umbrella variation* piuttosto che due o più variazioni di tipo I parallele permette di collegare, laddove necessario, le due modifiche in un parere unico e quindi di evitare situazioni irrazionali da un punto di vista tecnico in cui solo una delle due variazioni venga autorizzata.

Ad esempio: aggiunta di una officina di produzione per il prodotto finito e modifica della dimensione del lotto del prodotto finito solo per la nuova officina (o, per analogia, modifica minore del processo produttivo, modifica del confezionamento primario ecc.): risulta chiaro che l'approvazione della nuova dimensione del lotto è legata all'autorizzazione del nuovo sito produttivo; inoltre, è ragionevole che vengano presentati a sostegno della variazione di sito produttivo lotti prodotti già nella dimensione proposta: tuttavia, a rigore, non essendo la dimensione del lotto proposta ancora approvata, se le due variazioni non vengono legate sotto un' *umbrella variation* dovrebbero essere presentati certificati di lotti prodotti nella nuova officina con la dimensione precedentemente approvata. In questa circostanza, la soluzione più logica è quella di emettere un parere unico e, pertanto, laddove una notifica risulti valida e l'altra non valida, prevarrà nel parere unico la non validità.

Un'altra situazione in cui è considerato opportuno presentare un' *umbrella variation*, è quando due o più variazioni strettamente connesse sono in parte di tipo IA ed in parte di tipo IB: in questo caso si evita la conclusione con tempistiche diverse.

Un altro caso di possibile applicazione di *umbrella variation* è il seguente: modifica dall'aroma A all'aroma B, con confezione in aggiunta e modifica sulla confezione con aroma B del dispositivo di somministrazione da siringa dosatrice a bicchierino: sono due variazioni di tipo I che devono considerarsi strettamente connesse in quanto la seconda è una modifica su una confezione non ancora autorizzata (confezione con aroma B). In questo caso non è necessario un parere "unico" in quanto è possibile avere un parere favorevole sulla prima modifica e non favorevole sulla seconda: (naturalmente, nell'esempio sopra riportato, un eventuale parere negativo sulla prima modifica comporta automaticamente un parere negativo anche sulla seconda).

Va sottolineato che non è possibile presentare *umbrella variations* per collegare ad esempio due variazioni di tipo I in cui una condizione non venga soddisfatta ma sostenuta dalla seconda variazione. Laddove cioè una condizione non viene soddisfatta deve essere presentata, per quella modifica, una variazione di tipo II.

In casi circoscritti e limitatamente alle variazioni con procedura nazionale, può essere presentata un' *umbrella variation* costituita da più variazioni di tipo II o mista (tipo I + tipo II); i casi accettabili (da considerarsi come esempi non esaustivi) sono i seguenti:

- cambio di officina del prodotto finito per un medicinale sterile (se coinvolge il confezionamento primario è di tipo II) collegata ad altra modifica (di tipo I o di tipo II, a seconda del caso) del prodotto finito (come modifica della dimensione del lotto, o del processo produttivo ecc.);
- cambio di officina del prodotto finito (tipo I) e della dimensione del lotto per un medicinale diverso da forme farmaceutiche standard orali a rilascio immediato e le forme liquide non sterili (tipo II);
- modifica della dimensione della confezione del prodotto finito (quantità di prodotto per confezione) (tipo I) con modifica regime di fornitura (tipo II).

Per altri casi le ditte richiedenti sono invitate a contattare l'ufficio AIC per valutare preliminarmente la possibilità di presentare un' *umbrella variation* costituita da più variazioni di tipo II o mista, inviando la richiesta all'indirizzo s.giacomelli@aifa.gov.it e specificando nell'oggetto "Quesito 1084/2003". Il parere dell'AIFA sarà espresso nel più breve tempo possibile e verrà pubblicato.

Gestione delle *umbrella variations*:

1) modalità di presentazione e tariffe:

è possibile presentare *umbrella variations* che racchiudono (una o più): IA + IA; IB + IB; IA + IB e, in casi limitati, II + IA/IB; II + II.

L'*umbrella variation* deve comprendere:

- un'unica *cover letter* in cui si indica chiaramente il rationale della richiesta di trattare le variazioni allegate come *umbrella variations*;
- un unico *application form* che riporti nella sezione "Type IA and IB changes" tutte le variazioni racchiuse sotto l'*umbrella variation* come "main change" (ed eventuali conseguenti) e nella sezione "Background for change & justification for consequential changes" il rationale dell'*umbrella variation*; solo le eventuali variazioni parallele non incluse nell'*umbrella variation* vanno segnalate nella sezione "Other application(s)"; inoltre la sezione "Present proposed" va duplicata per ciascuna variazione (si veda esempio riportato di seguito); anche nel caso di un'*umbrella variation* mista (tipo I e tipo II) va presentato un unico *application form*, comprendente le tipo I e le tipo II;
- una *check list* per ciascuna delle variazioni ricomprese;
- una tariffa per ogni variazione che ricomprende.

Ad esempio, se l'*umbrella* riunisce 3 variazioni di tipo I va presentata una *cover letter*, una *application form*, 3 *check lists* e il corrispettivo di tre tariffe.

2) caricamento nel sistema informatico e tempistica:

viene caricata nel sistema informatico gestionale interno dell'ufficio AIC con codice AIN/xx/xx e segue sempre la tempistica delle variazioni di tipo II di 60 giorni.

3) istruttoria e richiesta documentazione:

l'istruttoria viene effettuata in maniera complessiva ed è assimilabile all'istruttoria di una variazione tipo II. Pertanto, anche nel caso l'*umbrella variation* racchiuda variazioni di tipo IA (da sole o in combinazione con altre tipologie) è possibile richiedere per queste documentazione integrativa (sia in fase di check che in fase di istruttoria).

4) parere e tipo di atto finale:

essendo caricata con codice AIN/xx/xx verrà emessa un'unica determinazione (e non singole notifiche); nella determinazione è possibile comunque mantenere pareri distinti (ad esempio "parere favorevole alla modifica di aroma e non favorevole alla modifica di dispositivo di somministrazione").

Di seguito è riportato un esempio di compilazione delle sezioni "Type IA and IB changes", "Background for change & justification for consequential changes" e "Present proposed" per *umbrella variations*.

TYPE IA and IB CHANGES (<i>Tick the appropriate change required</i>)				
<input checked="" type="checkbox"/> Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this change is attached and the relevant boxes for conditions and documentations are ticked				
Note: <ul style="list-style-type: none"> • In case of a Type II application, delete the complete list of Type I changes below. • In case of a Type I notification, delete those Type I changes which are not applicable. 				
	Main Change		Conse-quential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
7. Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product				
a) Secondary packaging site for all types of pharmaceutical forms	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
b) Primary packaging site				
1. Solid pharmaceutical forms, e.g. tablets and capsules	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
2. Semi-solid or liquid pharmaceutical forms		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. Liquid pharmaceutical forms (suspensions, emulsions)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) All other manufacturing operations except batch release		<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8. Change to batch release arrangements and quality control testing of the finished product				
a) Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Replacement or addition of a manufacturer responsible for batch release				
1. not including batch control/testing	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. including batch control/testing	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
32. Change in batch size of the finished product				
a) Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Downscaling down to 10-fold	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) Other situations		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
33. Minor change in the manufacture of the finished product		<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

BACKGROUND FOR CHANGE & JUSTIFICATION FOR CONSEQUENTIAL CHANGES (if applicable) (Please give brief background explanation for the proposed changes to your MA, as well as a justification in case of consequential changes)	
[Indicare rationale della presentazione delle var. 7, 32 e 33 come umbrella variation]	
Mod. 7c + 7a + 7b1 + 8b2	
PRESENT ^{6,7}	PROPOSED ^{6,7}
Produttore A	Produttore B
Mod. 32	
PRESENT ^{6,7}	PROPOSED ^{6,7}
100.000 compresse	90.000 compresse
Mod. 33	
PRESENT ^{6,7}	PROPOSED ^{6,7}
Miscelare per circa due minuti.	Miscelare per <u>circa due</u> <u>cinque</u> minuti.
<p>⁶ Specify the precise present and proposed wording or specification.</p> <p>⁷ For SPC, labelling and package leaflet/insert changes, underline or highlight the changed words presented in the table above or provide as a separate Annex.</p>	

Anche se non rientra nella definizione di *umbrella variation*, si ricorda, per analogia e per completezza, che la “*Guideline on dossier requirements for type IA and IB notifications*” richiede che venga presentata un'unica variazione di tipo II per variazioni consequenziali che non rientrano nei casi espressamente indicati (variazioni IA conseguenti a variazioni IA, o variazioni IA e/o IB conseguenti a variazioni IB); tale disposizione viene interpretata come il caso, ad esempio, in cui una variazione IB è conseguente ad una IA o quando sono coinvolte variazioni di tipo II.

Change, addition e replacement

L'uso distinto, nei titoli delle variazioni descritte dal Regolamento, dei termini “*change*”, “*addition*” e “*replacement*” ha posto diversi problemi interpretativi: infatti, mentre è inequivocabile il senso di “*addition*” e “*replacement*”, è risultato meno chiaro, ai fini dell'applicazione del Regolamento, il senso di “*change*”: tale termine è stato inizialmente interpretato come “sostituzione” e quindi, ad esempio, la tipologia 29,

“*Change in the qualitative and/or quantitative composition of the immediate packaging material*” era stata considerata applicabile solo ad una sostituzione; per una confezione con composizione quali/quantitativa del confezionamento primario diversa, in aggiunta a quanto autorizzato, è stato richiesto pertanto di presentare una variazione di tipo II.

In seguito ad approfondimenti, l'interpretazione del termine “change” è stata rivista e, come descritto nel dettaglio di seguito, nella maggior parte dei casi interpretata come aggiunta/sostituzione; è accettabile, quindi, una variazione di tipo I per le seguenti tipologie anche quando la caratteristica modificata è in aggiunta rispetto a quella autorizzata:

- #11 Modifica della dimensione dei lotti del principio attivo o del prodotto intermedio.
- #28 Modifica di qualsiasi parte del materiale di confezionamento (primario) non in contatto con il prodotto finito [ad esempio il colore del tappo a pressione, il codice a colori degli anelli sulle fiale, la modifica della protezione dell'ago (plastica diversa)].
- #29 Modifica della composizione qualitativa e/o quantitativa del materiale del confezionamento primario.
- #32 Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito.
- #34 Modifica del sistema di colorazione o aromatizzazione attualmente utilizzato per il prodotto finito. N.B. Per questa tipologia la confezione in aggiunta è ammessa per il sistema di aromatizzazione ma non per il sistema di colorazione.
- #35 Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o del peso dell'involucro delle capsule.
- #36 Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura.
- #39 Modifica o aggiunta di impressioni, punzonature o di altri contrassegni (incisioni/linee di divisione escluse) apposte su compresse o su capsule, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicinale.
- #40 Modifica della dimensione di compresse, capsule, supposte e ovuli in assenza di modifiche della composizione qualitativa o quantitativa e del peso medio.
- #41 Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito (quantità di prodotto per confezione).

A tale riguardo si sottolinea che per un medicinale (ad un determinato dosaggio e forma farmaceutica), l'elenco delle specifiche del prodotto finito deve essere unico ed univoco e pertanto non è possibile accettare confezioni in aggiunta laddove tale modifica comporti specifiche diverse o una duplice definizione per una specifica; ad esempio, se l'elenco delle specifiche riporta “dimensione delle compresse”, non potranno essere indicate due differenti dimensioni.

Non è invece accettabile come confezione in aggiunta una modifica del sistema di colorazione (#34), né con variazione di tipo I né con variazione di tipo II.

Gestione delle confezioni in sostituzione o in aggiunta

Per alcune variazioni, in particolare quelle che hanno impatto sulla “presentazione” del medicinale al medico e/o al paziente, la modifica apportata comporta generalmente la necessità di distinguere una nuova confezione, soprattutto se si tratta di una confezione in aggiunta. Nella tabella che segue sono riportate tutte le tipologie cui si applica questa situazione e le relative implicazioni procedurali.

Tipologia variazione	Richiesta	Tempistica	Nuovo codice confezione	Codice pratica	CTS	Atto finale
28 – Modifica di qualsiasi parte del materiale di confezionamento (primario) non in contatto con il prodotto finito	aggiunta	IA	NO	IA	NO	Notifica
	sostituzione	IA	NO	IA	NO	Notifica
29 – Modifica della composizione qualitativa e/o quantitativa del materiale del confezionamento primario	aggiunta	IA/IB	SI	AIN	SI	Determinazione
	sostituzione	IA/IB	NO	IA/IB	NO	Notifica
34 – Modifica del sistema di colorazione o aromatizzazione attualmente utilizzato per il prodotto finito	aggiunta*	IA/IB	SI	AIN	SI	Determinazione
	sostituzione	IA/IB	NO	IA/IB	NO	Notifica
36 – Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura	aggiunta	IA/IB	NO	IA/IB	NO	Notifica
	sostituzione	IA/IB	NO	IA/IB	NO	Notifica
41 – Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito (quantità di prodotto per confezione)	aggiunta	IA/IB	SI	AIN	SI	Determinazione
	sostituzione	IA/IB	SI	AIN	SI	Determinazione
43 – Aggiunta, sostituzione o eliminazione di un dispositivo di misurazione o di somministrazione che non è parte integrante del confezionamento primario (esclusi dispositivi per inalazione a dose controllata)	aggiunta	IA/IB	SI	AIN	SI	Determinazione
	sostituzione	IA/IB	NO	IA/IB	NO	Notifica

* Non applicabile per il sistema di colorazione.

Medicinali biologici

Limitatamente all'applicazione del Regolamento, per sostanza/medicinale biologico si deve intendere: "un medicinale ad azione immunologica, un prodotto il cui principio attivo è un derivato dal sangue o dal plasma umano, un medicinale derivato dai procedimenti biotecnologici di cui alla Parte A dell'allegato al Regolamento (CE) 2309/93 come sostituito dal Regolamento (CE) 726/2004 un derivato da processi usati per prodotti medicinali avanzati (intesi ai sensi della parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/EC) o un prodotto proteico diretto di un gene"¹².

¹² Comunicato dell'ufficio AIC Prot. N. AIFA.IV/37537 del 13/05/2005

Certificate of European Pharmacopoeia (CEP)

Nelle variazioni che richiedono la presentazione di un CEP, questo può essere presentato in fotocopia. La lettera di accesso in calce al CEP (o allegata separatamente) deve essere in originale; nella stessa va indicato il titolare AIC (non sono accettabili frasi generiche del tipo "Any Pharmaceutical Company"), nome del prodotto e confezioni (non sono accettabili frasi generiche del tipo "All products"), data e firma del titolare del CEP. La persona che firma la lettera di accesso deve essere adeguatamente identificata con i dati anagrafici (nome e cognome) e con la qualifica. Tale dichiarazione, per produttori extra EEA dovrà essere presentata con firma autenticata.

Nel caso di CEP che certificano l'origine della gelatina per il rischio TSE, tuttavia, è accettabile CEP con lettera di accesso al produttore di capsule il quale fornirà al titolare AIC una dichiarazione in cui risulti la tracciabilità dei fornitori di gelatina.

Nel caso il CEP riporti più siti di produzione della materia prima è sufficiente una sola notifica; tuttavia, nel caso di più siti di produzione della materia prima su un unico CEP il titolare dell'AIC deve precisare nell'*application form* i siti autorizzati e proposti.

Lotti industriali e lotti pilota

Nelle variazioni dove è richiesto di presentare certificati di analisi, la ditta richiedente è tenuta a specificare le dimensioni dei lotti che vengono indicati e la dimensione del lotto industriale autorizzato, in modo che risulti evidente se il lotto presentato è industriale o pilota (ed in questo caso se è di dimensioni adeguate).

Modifiche su un medicinale prodotto da più officine

Quando viene proposta una modifica per un medicinale, per il quale sono autorizzate più officine di produzione per la stessa fase (ad esempio più officine che effettuano la produzione completa, più officine che effettuano la produzione in bulk ecc.) va specificato quali officine sono interessate dalla modifica. Se tale indicazione non viene fornita, la modifica si intende richiesta per tutte le officine.

Se una modifica (ad esempio dimensione del lotto, processo produttivo, controlli *in process* ecc.) è applicata a più siti produttivi, la documentazione richiesta deve essere fornita per ciascun sito produttivo. Ad esempio, se una modifica minore del processo produttivo (var. #33) è applicata a più officine, devono essere presentati i certificati analitici (documentazione 7) per ciascuna officina.

Stampati

Qualora una variazione comporti necessariamente la relativa modifica degli stampati (RCP, FI, Etichette) essa è considerata parte della variazione. Tuttavia solo per le tipologie #2, #41 e #46 è necessario allegare alla domanda di variazione gli stampati; per le tipologie #41 e #46 gli stampati devono essere presentati nella versione autorizzata e nella versione comprendente le modifiche apportate, sia con le "revisioni evidenziate" che

nella versione “pulita”; relativamente alla tipologia #2, si rimanda, per le modalità di presentazione degli stampati, al paragrafo “Aspetti particolari”: variazione 2.

Predisposizione atti finali

Al fine di facilitare la predisposizione degli atti finali, si richiede alle Aziende di presentare copia informatica in formato word dell'*application form* allegato alla domanda.

Pubblicazione in GU

In caso di notifiche regolari, la ditta è tenuta a pubblicare nella Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, le seguenti informazioni: codice pratica, la ragione sociale e l'indirizzo del titolare; la denominazione del medicinale, le confezioni con i relativi numeri di AIC (indicare solo le confezioni oggetto della modifica); la dicitura “modifica apportata ai sensi del Regolamento 1084/2003/CE (indicando la tipologia e la sottotipologia e le eventuali conseguenze)”, i dettagli della modifica come riportato nella notifica rilasciata dall'Ufficio AIC; va, infine, riportata la frase “I lotti già prodotti alla data della pubblicazione in GU possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta”.

La ditta deve dare tempestiva comunicazione all'AIFA, Ufficio AIC, dell'avvenuta pubblicazione della notifica in Gazzetta Ufficiale, allegandone una copia, al fine di permettere la chiusura della pratica sul sistema di gestione informatico.

ASPETTI PARTICOLARI

Variazione 1

Per tale variazione deve essere presentata un'unica domanda contenente l'elenco di tutti i medicinali autorizzati a nome della società, con procedura nazionale, oggetto della modifica, con allegati un Application Form per ogni prodotto e il versamento della tariffa prevista per ogni singolo medicinale. Nel caso in cui la società è anche titolare di medicinali autorizzati con procedura MRP con Italia RMS, le domande per questi prodotti devono essere presentate singolarmente e separatamente.

Come documentazione, è richiesto sia il verbale d'assemblea dell'Azienda (o un suo stralcio) sia il documento della Camera di Commercio. Il verbale d'assemblea (o lo stralcio) si ritiene necessario in quanto è l'atto giuridico che giustifica e descrive il passaggio dalla situazione originaria a quella modificata, mentre il documento della Camera di Commercio, che descrive solo la situazione modificata, è necessario in quanto è l'atto più aggiornato. Per le società estere il verbale d'assemblea va presentato se disponibile. In caso contrario va specificato nella cover letter il motivo per cui non è disponibile.

Nell'ipotesi di modifica del nome di una società, titolare di medicinali la cui denominazione consiste nel nome del principio attivo seguita dal nome o marchio della società, devono essere presentate per questi prodotti singole e parallele variazioni di tipo IB #2 (“Modifica del nome del prodotto medicinale”) con conseguenti variazioni di tipo IA #1 (“Modifica del nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio”), oltre, eventualmente, alla domanda cumulativa di variazione di tipo IA #1 per i medicinali a de-

nominazione di fantasia. Ad esempio: Società Rossi titolare di AIC di medicinali sia con denominazione di fantasia che con denominazione comune che varia ragione sociale in Bianchi > Variazione tipo IA #1 cumulativa per i prodotti *branded* e parallela variazione tipo IB #2 con conseguente variazione tipo IA #1 per ogni prodotto *unbranded*. In quest'ultima fattispecie è importante che la ditta evidenzi nell'*Application Form* [sezione "Other application(s)"] la presenza delle domande parallele al fine di procedere alla modifica di nome dell'azienda in modo contestuale.

Variazioni 1 e 5

È possibile applicare la consequenzialità tra queste due variazioni solo se la ditta richiedente è in grado di presentare il decreto di autorizzazione alla produzione già modificato (non è accettato il documento della Camera di Commercio); per le officine estere il decreto deve essere originale o in copia conforme.

Variazione 2

È possibile presentare fino a 3 proposte di denominazione¹³, in ordine di preferenza. Se nessuna delle denominazioni proposte è accettabile, la notifica è considerata non valida, e viene chiusa senza ulteriore richiesta di documentazione.

È necessario allegare alla domanda di variazione gli stampati nella versione autorizzata.

In caso di accettabilità di una delle denominazioni proposte, per consentire il perfezionamento della notifica, sarà richiesta la versione aggiornata degli stampati e i relativi *mock-ups*.

Variazioni 4 e 5

Riguardano esclusivamente la modifica del nome e/o dell'indirizzo (per variazione ad esempio della toponomastica) di un produttore. Non deve essere stata apportata nessuna variazione agli impianti produttivi.

Sono considerate conseguenti se si tratta dello stesso stabilimento (che produce quindi sia principio attivo che prodotto finito).

Variazione 5

È possibile utilizzare questa variazione per modificare sugli stampati l'indirizzo del produttore da "sede legale" a "sede dello stabilimento di produzione", specificando nella lettera di accompagnamento e nell'*application form* che si tratta di una modifica formale.

Variazioni 7 e 8

La variazione 7c riguarda tutto o parte del processo produttivo fino al *bulk*: sono quindi escluse le fasi di confezionamento primario e secondario (rispettivamente 7b e 7a), i controlli ed il rilascio dei lotti (variazione 8).

¹³ CPMP/328/98 Rev. 4 Guidelines on the Acceptability of Invented names for Medicinal Products process through the Centralised Procedure (CHMP Adopted April 2005).

Qualora quindi si intenda sostituire/aggiungere uno o più siti di produzione per coprire un intero ciclo produttivo va presentata una 7c con conseguenti 7a, 7b, 8b2.

Qualora per una determinata fase produttiva vengano proposti più siti, le relative variazioni devono considerarsi non conseguenti: ad esempio, si aggiunge il sito A per produzione del bulk e confezionamento primario (una variazione) più il sito B per il confezionamento primario (seconda variazione indipendente o parallela).

Nel caso di prodotti sterili la variazione di sito produttivo diventa di tipo II solo se è coinvolto il confezionamento primario (7b)¹⁴. È necessario presentare una variazione 7c + 7b (e quindi di tipo II) anche se le due fasi di produzione e confezionamento primario del medicinale sterile coincidono (cioè quando la produzione del finito consiste solo nella ripartizione del principio attivo nel confezionamento primario).

Nel caso di prodotti sterili costituiti da più componenti da ricostituirsi al momento dell'uso, ad esempio polvere e solvente per soluzione iniettabile, è ammessa la presentazione di un'unica variazione di tipo II comprendente la modifica del sito produttivo della polvere e la modifica del sito produttivo del solvente, anche se si tratta di siti distinti. Il criterio è che con una singola variazione e le sue conseguenti venga ad essere compreso l'intero ciclo produttivo del prodotto finito.

Nel caso della variazione 8b la condizione 2 viene rispettata se il sito di produzione è autorizzato alla produzione completa o al controllo/rilascio dei lotti della forma farmaceutica in oggetto.

È richiesta la dichiarazione, da parte del Direttore Tecnico (*Qualified Person*), di accettazione alla produzione¹⁵, con specificata la fase produttiva. La persona che firma la dichiarazione deve essere adeguatamente identificata con i dati anagrafici (nome e cognome) e con la qualifica. Tale dichiarazione, per officine extra EEA, dovrà essere presentata con firma autenticata.

Nel caso in cui l'officina proposta non sia autorizzata per la produzione completa di una determinata forma farmaceutica, deve essere provato che essa sia autorizzata ad effettuare almeno la fase della produzione che viene richiesta (ad esempio: produzione in *bulk*, confezionamento primario, confezionamento secondario, controlli, rilascio dei lotti), per la forma farmaceutica in oggetto; se tale informazione non è esplicitamente riportata nel decreto autorizzativo va presentato un documento rilasciato dall'autorità competente del paese in cui è stabilita l'officina, che lo attesti.

Per le variazioni 7 e 8 (per le sottotipologie dove è previsto), va presentato, ove disponibile, un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo¹⁶. Il certificato va

¹⁴ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Questions 4 and 5.

¹⁵ Notice to Applicants – Volume 2a, Chapter 7.

¹⁶ Decreto Legislativo n° 219 del 24 aprile 2006 art. 54 comma 3; Guideline on Dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications Revision 1 (July 2006).

presentato in originale o in copia conforme, e deve contenere le informazioni previste a livello europeo¹⁷. Nel caso in cui il suddetto certificato non sia disponibile, deve essere allegata alla domanda la dichiarazione della *Qualified Person* relativa alla conformità della produzione del principio attivo alle GMP, come indicato nell'allegato I¹⁸.

Per la variazione 7c, limitatamente alle forme farmaceutiche a rilascio non immediato, verrà richiesto, se ritenuto necessario, il profilo di dissoluzione comparativo (condotto secondo la *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*, pubblicata dall'EMA) tra il medicinale prodotto nell'officina autorizzata e il medicinale prodotto nell'officina proposta.

Variazione 10

Il confezionamento primario del principio attivo fa parte della produzione dello stesso. Pertanto, una modifica del materiale del confezionamento primario del principio attivo può essere presentata come tipologia #10¹⁹.

Variazioni 12, 19, 26, 37

Ciascuna delle suddette variazioni, si riferisce ad un'unica specifica e quindi se si intende modificare più specifiche è necessario presentare altrettante notifiche, separatamente. È accettabile un'unica notifica quando si modificano più parametri all'interno di una particolare specifica, ad esempio: limiti di batteri aerobi e limiti di funghi, all'interno della specifica "qualità microbiologica".

Si sottolinea, inoltre, che le tipologie in questione non prevedono la sostituzione di un parametro approvato con uno proposto: tale modifica deve pertanto essere presentata come variazione di tipo II.

L'aggiunta di nuove impurezze all'elenco delle specifiche, quando rilevate a seguito di adozione di un nuovo metodo e che risultano al di fuori dei limiti approvati o l'aggiunta di nuove impurezze, rilevate con un metodo già approvato, deve essere considerata come un evento inaspettato durante la produzione. In questo caso, l'aggiunta di nuove impurezze all'elenco delle specifiche, non essendo rispettata la condizione 2, deve essere presentata come variazione di tipo II. Se le impurezze erano già presenti nel prodotto ma non erano rilevate (a causa della specificità/sensibilità del metodo) e non è variato il limite delle impurezze totali (o viene ridotto), si può considerare l'aggiunta dell'impurezza come una variazione di tipo IB²⁰. Nel caso specifico in cui il miglioramento del metodo di rilevazione comporta l'aggiunta della determinazione di un'impurezza tra le specifiche, tale modifica di specifiche può essere considerata consequenziale alla modifica del metodo. In questo ultimo caso è necessario presentare, nell'ambito del razio-

¹⁷ "Compilation of community procedures on inspections and exchange information": documento pubblicato sul sito dell'EMA.

¹⁸ Nota del Direttore Generale "decreto legislativo n. 219/2006, art. 54 comma 3" del 18/1/2007 aifa.l/c.1.a/P/5675.

¹⁹ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 23.

²⁰ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 13.

nale, una breve valutazione critica per giustificare che la presenza di nuove impurezze è legata esclusivamente all'adozione del nuovo metodo.

Variazioni 13, 20, 27, 38

La variazione si riferisce al metodo di analisi per un'unica specifica. È tuttavia accettabile un'unica notifica quando il metodo autorizzato ed il metodo proposto (e le relative condizioni sperimentali) sono identici per più specifiche (ad esempio per identificazione e dosaggio del principio attivo).

Variazioni 13, 38

Quando si intende apportare la stessa modifica ad un metodo di analisi che è autorizzato sia per il principio attivo che per il prodotto finito (cioè stesso metodo di analisi autorizzato e stesso metodo di analisi proposto per il principio attivo e per il prodotto finito) possono essere presentate le variazioni 13 e 38 come conseguenti.

Variazione 14

La condizione 3 si riferisce all'uso del DMF inteso ai sensi della linea guida "European drug master file procedure for active substance". Il concetto è che se è presente una *closed part*, cui il richiedente non ha accesso, quest'ultimo non può dichiarare che la condizione 1 è rispettata e quindi deve essere presentata una variazione di tipo II. Il richiedente può invece presentare una variazione di tipo I se ha accesso alle informazioni della *closed part*²¹.

Se la condizione 1 [*Le specifiche (inclusi i controlli durante il processo, i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (inclusa la dimensione del lotto) e il processo dettagliato di sintesi sono identici a quelli già approvati*] non è rispettata, non può essere presentata la #14 e parallela #10 e/o #11: cioè, se con il nuovo fornitore cambia, ad esempio, il processo produttivo e/o la dimensione di lotto ecc., va presentata una variazione di tipo II²².

Variazioni 14 e 15

La modifica di un sito limitatamente ai controlli sulla materia prima deve essere presentata come variazione 14b o 15b.

È richiesto, ove disponibile, un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo²³.

²¹ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Questions 7 and 16.

²² Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 19.

²³ Decreto Legislativo n° 219 del 24 aprile 2006 art. 54 comma 3; Guideline on Dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications Revision 1 (July 2006).

Nel caso in cui il suddetto certificato non sia disponibile, deve essere allegata alla domanda la dichiarazione della *Qualified Person* relativa alla conformità della produzione del principio attivo alle GMP, come indicato nell'allegato I²⁴.

Variazioni 15, 16, 21, 22

Relativamente alle variazioni che prevedono l'aggiornamento di un CEP, non è ammesso il "salto" di una o più versioni dello stesso CEP (ad esempio da Rev 01 a Rev 03) con una sola variazione di tipo I. Qualora ciò si verifichi, è necessario presentare una *umbrella variation* contenente tante variazioni di tipo I quante sono necessarie per passare dal CEP autorizzato al CEP proposto attraverso le versioni intermedie (ad esempio: CEP autorizzato = REV01; CEP proposto = REV03: *umbrella variation* contenente 2 variazioni di tipo I – da REV01 a REV02 e da REV02 a REV03) tranne in casi adeguatamente giustificati (ad esempio, per mancata commercializzazione del prodotto); in questo ultimo caso la giustificazione va esplicitamente dichiarata nella lettera di accompagnamento e nell'*application form*.

Ciò è giustificato dal fatto che, laddove al momento della presentazione di notifica di nuovo CEP (ad esempio Rev 02) sia stata già emessa una ulteriore versione dello stesso (ad esempio Rev 03), non è ammessa la presentazione di due tipo I indipendenti (una per la versione Rev 02 e l'altra per la versione Rev 03) in quanto, 1) non può essere richiesto l'aggiornamento di un CEP che alla data della domanda non risulti essere più in vigore (in tal caso, potranno essere presentati CEP privi dei requisiti formali indicati in precedenza), 2) non può essere richiesto l'aggiornamento di un CEP rispetto ad una versione non ancora autorizzata.

Analogamente, la presentazione, da parte di un fornitore già autorizzato con un DMF, di un CEP in un'edizione successiva alla prima, deve essere presentata come *umbrella variation* comprendente tante variazioni di tipo I quante sono necessarie per passare dal DMF al CEP proposto attraverso tutte le versioni del CEP precedentemente emesse, in quanto il titolare dell'AIC è tenuto a presentare il CEP (con relativa variazione) non appena questo sia concesso dall'EDQM al fornitore della materia prima.

Variazione 15

La condizione 2 richiede che le specifiche addizionali a quelle previste dalla Farmacopea Europea rimangano invariate: ciò si riferisce a specifiche addizionali sia descritte nel CEP sia non descritte nel CEP, ma autorizzate.

Se la condizione 1 [*Le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità rimangono invariate*] e/o la condizione 2 [*Le eventuali specifiche supplementari (a quelle della Farmacopea europea) relative alle impurezze e ai requisiti specifici per la sostanza (ad esempio dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate*] non sono soddisfatte, la modifica va presentata come variazione di tipo II. Nel caso tuttavia che la modifica delle specifiche (del principio attivo e/o del prodotto finito) consista esclusivamente nella determinazione dei solventi residui (i cui limiti siano conformi a quanto previsto dalla CPMP/ICH/283/95 e sia applicata l'opzione 1 per i li-

²⁴ Nota del Direttore Generale "decreto legislativo n. 219/2006, art. 54 comma 3" del 18/1/2007 aifa.l/c.1.a/P/5675.

miti dei solventi di classe II) non è necessario presentare una variazione di tipo II²⁵; nel caso sopra descritto la condizione 1 e/o 2 si considera soddisfatta e la variazione di CEP può essere presentata come una di tipo I.

Se viene presentato un CEP che non prevede un *retest period* e la ditta ha disponibili dati a supporto di un *retest period*, insieme alla #15 deve essere presentata una #17 parallela. La condizione 3 della #15 va comunque contrassegnata in quanto il prodotto deve essere ri-testato prima dell'uso finché la #17 (che è una tipo IB) non viene approvata²⁶.

Variazione 18

Quando si sostituisce un eccipiente con un altro equivalente sono accettabili piccoli riadattamenti quantitativi degli altri eccipienti autorizzati, se opportunamente giustificati.

Va sottolineato che la presente variazione non è accettabile qualora si configuri una riformulazione del prodotto.

Variazione 22

Nel caso di un eccipiente proveniente da più fornitori, ciascuno con CEP, quando questi vengono modificati è necessario presentare una notifica per ciascun fornitore.

Variazione 25

25.a – si intende la modifica delle specifiche di una sostanza precedentemente non inserita nella Farmacopea Europea o nella farmacopea nazionale di uno stato membro per essere in conformità alla Farmacopea Europea o alla farmacopea nazionale di uno stato membro.

La tipologia 25.a si applica pertanto a:

- adeguamento da una farmacopea nazionale di uno stato membro o di un altro stato (ad esempio USP) alla Farmacopea Europea (per inserimento ex novo della relativa monografia in questa ultima);
- adeguamento da specifiche interne a Farmacopea Europea o a farmacopea di uno stato membro (per inserimento ex novo della relativa monografia);
- adeguamento da una farmacopea nazionale di uno stato membro a una farmacopea nazionale di un altro stato membro, solo se tale modifica è adeguatamente giustificata (ad esempio, per eliminazione della monografia, cui il prodotto autorizzato si riferiva, dalla farmacopea di uno SM).

La frase “precedentemente non inserita” deve essere interpretata nel senso che il titolare dell'AIC deve adeguare le specifiche della sostanza in questione entro il termine previsto dalla legge, dall'entrata in vigore della nuova monografia; l'adeguamento effettuato successivamente a tale termine dovrà essere presentato come una variazione di tipo II tranne in casi adeguatamente giustificati (ad esempio, per mancata commercializzazione

²⁵ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 20.

²⁶ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 8.

del prodotto). L'unica deroga a quest'ultima disposizione è l'adeguamento da edizione corrente di farmacopea nazionale a edizione corrente di Farmacopea Europea, quando le rispettive monografie sono identiche.

25.b – si intende l'adeguamento all'edizione corrente dalla versione immediatamente precedente. Gli adeguamenti da edizioni non immediatamente precedenti (ad esempio da edizione IX a edizione XI) devono essere presentate come variazioni di tipo II, tranne in casi adeguatamente giustificati (ad esempio, per mancata commercializzazione del prodotto).

Sia per la tipologia 25.a sia per la 25.b, qualora l'adeguamento alla farmacopea preveda l'introduzione di una nuova metodica analitica, la convalida della stessa deve essere presentata nella relativa sezione aggiornata del dossier (documentazione 1).

L'unica eccezione alla richiesta di presentazione di una variazione II per "salti" di edizioni è quando la modifica delle versioni intermedie è unicamente formale (le monografie sono identiche) o comporta unicamente l'adeguamento del nome del principio attivo/eccipiente al titolo della relativa monografia di Farmacopea.

Per materie prime descritte solo in una farmacopea non europea (in assenza, cioè, di relativa monografia nella Farmacopea Europea o in una farmacopea nazionale di uno Stato membro), l'aggiornamento solo formale dall'edizione della farmacopea riportata nel dossier autorizzato ad una nuova edizione della stessa non deve essere comunicata all'autorità competente. Qualora l'adeguamento alla nuova edizione della monografia comporti modifiche di specifiche o metodi di analisi, queste devono essere notificate singolarmente con le tipologie appropriate (ad esempio 12, 13, 19, 20).

Variazione 28

La variazione è applicabile anche per modifiche del materiale di confezionamento secondario, ad esempio da scatola di cartone a scatola di metallo.

Variazione 29

La condizione 2 recita: "La modifica riguarda solo lo stesso tipo di confezionamento e materiale (ad esempio da blister a blister)". Tale condizione può intendersi soddisfatta anche nel caso, ad esempio, di modifica del tipo di polimero costituente la plastica, o se cambiano i rapporti delle miscele degli stessi.

Relativamente alla condizione 3, la frase "materiale almeno equivalente a quello approvato" è da intendersi in relazione alle caratteristiche peculiari dello stesso, quali la sensibilità all'umidità, al calore, alla luce ecc.

Se si modifica il fornitore di componenti del confezionamento (#30) e la condizione 2 non è soddisfatta in quanto c'è una modifica della composizione quali-quantitativa del materiale, la variazione principale va considerata la modifica della composizione quali-quantitativa del materiale e quindi va presentata una variazione #29 con conseguente #30²⁷. In questo caso nella *check list* della #30 in corrispondenza della condizione 2 va indicato N.A.

²⁷ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 10.

Variazione 31

La variazione #31 prevede “Restringimento dei limiti di una procedura di prova” oppure “Aggiunta di una procedura di prova o di nuovi limiti di una procedura di prova” e quindi non è applicabile alla sostituzione di una procedura di prova autorizzata con un'altra. D'altra parte, a differenza di tipologie simili che prevedono esplicitamente la sostituzione di una procedura di prova autorizzata con un'altra (ad esempio #38), la tipologia #31 non richiede “Risultati comparativi degli studi di convalida che dimostrano che il test autorizzato e quello proposto sono equivalenti” e quindi la documentazione fornita non sarebbe sufficiente per la valutazione della sostituzione della procedura di prova.

Variazione 32

Se si presenta una modifica della dimensione dei lotti parallelamente all'aggiunta di un'officina è necessario specificare per quale sito produttivo viene notificata la modifica stessa (come nel caso, del resto, in cui siano già autorizzati più siti produttivi al momento della notifica di modifica della dimensione del lotto).

Variazione 33

Di regola, va presentata una notifica per ciascuna modifica apportata al processo produttivo. Laddove giustificato, possono essere associate in una sola notifica più modifiche minori se queste sono apportate ad una singola fase di produzione (ad esempio modifica del tempo di miscelazione e della sequenza di aggiunta delle materie prime nella fase di miscelazione) e se strettamente connesse; l'accettabilità di un'unica modifica è comunque valutata caso per caso, vista l'ampia casistica e le diverse implicazioni a seconda della forma farmaceutica, del principio attivo ecc. Può essere comunque considerata la possibilità di presentare un'*umbrella variation* comprendente più modifiche del processo produttivo.

In alcuni casi, opportunamente giustificati, modifiche minori della quantità degli eccipienti autorizzati possono essere presentate con la presente variazione. In questo caso, va sottolineato che la presente variazione non è accettabile qualora si configuri una riformulazione del prodotto.

La condizione 4 (“Se si tratta di una modifica del processo di sterilizzazione, la modifica è apportata unicamente ad un ciclo standard previsto dalla farmacopea”) deve intendersi che è accettabile una modifica del processo di sterilizzazione come variazione di tipo I solo se all'interno di un processo di sterilizzazione (ad esempio in autoclave) si passa da un ciclo non standard a quello standard descritto in Farmacopea. Non è accettabile come variazione di tipo I il passaggio da un processo (ad esempio filtrazione) ad un altro processo (autoclave) anche se entrambi con cicli standard, in quanto la condizione 1 richiede che il processo produttivo rimanga lo stesso.

Variazione 36

Può essere applicata anche a modifiche del tipo: da 1 blister con 12 alloggiamenti a 2 blister con 6 alloggiamenti.

Variazione 40

Nel caso di modifica di dimensioni di un cerotto transdermico, anche senza modifica dell'area dello stesso, va presentata una variazione di tipo II, dal momento che la #40 si applica solo a compresse, capsule, supposte e ovuli²⁸.

Variazione 41

Qualora la modifica consista esclusivamente nella variazione del numero di blister all'interno della confezione senza alcuna modifica della natura del blister stesso, la documentazione 1 può essere omessa ma il richiedente deve fornire una giustificazione. Inoltre se la stabilità non viene influenzata dalla variazione, ciò va esplicitato nella dichiarazione prevista nella documentazione 3²⁹.

Variazione 42

In relazione alla documentazione 1 e relativa nota si precisa che, qualora la ditta presenti certificati relativi a lotti pilota, è responsabilità della ditta stessa condurre studi di stabilità su lotti industriali e trasmettere i relativi dati all'Autorità Regolatoria solo se risultano fuori specifica, indicando, con opportune variazioni, le azioni correttive proposte.

Variazione 43

Nel caso di aggiunta di un dispositivo, il titolare deve chiaramente indicare l'utilità tecnica dello stesso in funzione della somministrazione o dosaggio del medicinale.

La modifica del confezionamento primario da siringa con ago a siringa senza ago non può essere presentata come #43 in quanto quest'ultima si riferisce alla modifica di accessori che non sono parti integranti del confezionamento primario.

Variazione 46

Va presentata copia cartacea ed informatica dell'RCP e del Foglio Illustrativo, nell'ultima versione approvata prima del *referral* e nella versione comprendente le modifiche apportate a seguito del *referral* stesso, sia con "revisioni evidenziate" sia nella versione "pulita".

²⁸ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 17.

²⁹ Q/A list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1084/2003 – March 2005 <http://heads.medagencies.org/> – Question 14.

NORMATIVA PERTINENTE E ALTRI RIFERIMENTI

- Regolamento 1084/2003/CE
(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev1.htm>).
- Decreto Legislativo n° 219 del 24 aprile 2006
(G.U. n° 142 del 21/06/06 – Suppl. Ord. n. 153).
- Notice to Applicants
(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>).
- Guideline on Dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications Revision 1 (July 2006)
(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>).
- Legge 24 dicembre 2003 n. 350 concernente “Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2004)”
(G.U. n° 299 del 27/12/2003 – Suppl. Ord. n. 196).
- Comunicato dell'ufficio AIC Prot. N. DGFMDM 6775 del 03/02/2004.
- Comunicato dell'ufficio AIC Prot. N. AIFA.IV/37537 del 13/05/2005.
- Best Practices Guides (BPG)
(<http://heads.medagencies.org/>).
- Questions and Answers, (Q&A) – MRFG/CMD
(<http://heads.medagencies.org/>).
- Documenti del Variation Subgroup dell'MRFG/CMD
(<http://heads.medagencies.org/>).
- Documenti pubblicati da agenzie regolatorie nazionali europee
(<http://heads.medagencies.org/index.html>).
- Nota del Direttore Generale “Decreto Legislativo n° 219/2006, art. 54 comma 3” del 18/01/2007.

GLOSSARIO

CEP: Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia

CMDh: Coordination group for MRP and DCP

CMS: Concerned Member State nelle MRP e DCP

DCP: procedura decentrata

DMF: Drug Master File

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines

EEA: European Economic Area (NtA - Chapter 1 Marketing Authorisations)

MRFG: Mutual Recognition facilitating group (dal 01/11/2005 CMDh)

MRP: Procedura di Mutuo Riconoscimento

MS: Stato membro dell'Area Economica Europea

NtA: Notice to Applicants

RMS: Reference Member State nelle MRP e DCP

Allegato I
Elenco condizioni e documentazione delle variazioni di tipo I³⁰

1. Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
	1	1,2	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rimane la stessa entità giuridica.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Un documento ufficiale in originale (o copia conforme) rilasciato dall'Autorità competente (cioè Camera di Commercio) in cui è riportato il nuovo nome o nuovo indirizzo.			
<input type="checkbox"/> 2. <u>Originale o copia conforme del verbale di assemblea (o un suo stralcio) con il quale è stata stabilita la modifica del nome e/o indirizzo; per le società estere, ove disponibile.</u>			

2. Modifica del nome del prodotto medicinale	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
	1	1	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Evitare la confusione con i nomi di medicinali esistenti o con denominazioni internazionali non brevettate (INN).			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. <u>Copia cartacea ed informatica degli stampati autorizzati.</u>			

³⁰ N.B. i requisiti nazionali sono riportati in corsivo e sottolineato.

3. Modifica del nome del principio attivo	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il principio attivo deve rimanere invariato.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Dimostrazione di accettazione da parte dell'OMS o copia della lista di denominazioni INN. Per prodotti medicinali a base di erbe, una dichiarazione del titolare in originale che il nome è in accordo con la Linea guida sulla Qualità dei Prodotti Medicinali a base di Erbe.			

4. Modifica del nome e/o dell'indirizzo del produttore del principio attivo qualora non sia disponibile un certificato d'idoneità della Farmacopea europea	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1	1,2,3	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il sito di produzione non deve cambiare.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Un documento ufficiale in originale (o copia conforme) rilasciato dall'Autorità competente (cioè Camera di Commercio) in cui è riportato il nuovo nome o il nuovo indirizzo.			
<input type="checkbox"/> 2. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIC o delle equivalenti pagine nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 3. <u>Copia del decreto di Autorizzazione alla produzione aggiornato (per i produttori dei principi attivi italiani).</u>			

5. Modifica del nome e/o dell'indirizzo del produttore del prodotto medicinale finito	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
	1	1,2	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il sito di produzione non deve cambiare.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Copia del decreto di Autorizzazione alla produzione modificato (per le Officine estere in originale o copia conforme).			
<input type="checkbox"/> 2. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIB o delle equivalenti pagine nel formato CTD, se applicabile.			

6. Modifica del codice ATC	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) prodotto medicinale per uso umano	1	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Modifica in seguito all'assegnazione o alla modifica del codice ATC da parte dell'OMS.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Dimostrazione di accettazione da parte dell'OMS o copia della lista dei codici ATC.			

7. Sostituzione o aggiunta di un sito di produzione per parte o per tutto il processo produttivo del prodotto finito	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Confezionamento secondario per tutti i tipi di forme farmaceutiche	1,2	1,2,5, 10	IA
b) Sito di confezionamento primario			
1. Forme farmaceutiche solide, ad esempio compresse e capsule	1,2,3,5	1,2,5,10	IA
2. Forme farmaceutiche semisolide o liquide	1,2,3,5	1,2,5,10	IB
3. Forme farmaceutiche liquide (sospensioni, emulsioni)	1,2,3,4,5	1,2,4,5,10	IB
c) Tutte le altre operazioni produttive ad eccezione del rilascio dei lotti	1,2,4,5	1,3,4,5,6, 7,8,9,10	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Ispezione con esito positivo negli ultimi 3 anni da parte di un servizio d'ispezione di uno degli Stati membri dell'EEA o di un paese con cui l'UE ha un accordo operativo di mutuo riconoscimento delle norme di buona fabbricazione.			
<input type="checkbox"/> 2. Sito debitamente autorizzato a produrre la forma farmaceutica o il prodotto in questione.			
<input type="checkbox"/> 3. Il prodotto in questione non è un prodotto sterile.			
<input type="checkbox"/> 4. Lo schema di convalida è disponibile oppure la convalida della produzione nel nuovo sito è stata effettuata con successo conformemente al protocollo approvato con almeno tre lotti.			
<input type="checkbox"/> 5. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Dimostrazione che il sito proposto è autorizzato specificatamente per la forma farmaceutica o per il prodotto in questione, ossia: <ul style="list-style-type: none"> • Per un sito di produzione situato nell'EEA: copia dell'autorizzazione alla produzione in corso di validità (per le Officine estere originale o copia conforme); • Per un sito di produzione situato fuori l'EEA dove vige un accordo operativo di mutuo riconoscimento (MRA) delle Norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP/NBF) tra il Paese interessato e l'Unione Europea: originale (o copia conforme) dell'Autorizzazione alla Produzione in corso di validità, un certificato di GMP o un documento equivalente rilasciato dall'Autorità competente; • Per un sito di produzione stabilito fuori l'EEA dove non vige un tale accordo operativo di Mutuo Riconoscimento (MRA): una dichiarazione di conformità GMP o, se disponibile un certificato di GMP rilasciati da un Servizio Ispettivo di uno degli Stati Membri dell'EEA. 			

(segue)

(segue)

<p><u>Laddove non specificato nei documenti di cui al punto 1, fornire un documento rilasciato dall'Autorità competente nel quale si evidenzia che l'officina di produzione è autorizzata per la forma farmaceutica considerata almeno ad eseguire le fasi di produzioni oggetto della variazione.</u></p>
<p><input type="checkbox"/> 2. Indicazione della data dell'ultima ispezione con esito positivo relativa alle officine di confezionamento condotta, nel corso degli ultimi tre anni, da parte del servizio ispettivo di uno dei Paesi Membri, o di un paese ove vige un accordo operativo di MRA di GMP/NBF con l'UE.</p>
<p><input type="checkbox"/> 3. Indicazione della data e del motivo (indicare se dovuta alla verifica di un prodotto specifico, se correlata alla verifica della linea di una specifica forma farmaceutica) dell'ultima ispezione con esito positivo condotta, nel corso degli ultimi tre anni, da parte del servizio ispettivo di uno dei paesi membri, o di un paese ove vige un accordo operativo di MRA di GMP/NBF con l'unione europea.</p>
<p><input type="checkbox"/> 4. Indicare i numeri identificativi dei lotti industriali (non meno di 3) usati negli studi di convalida o presentare uno schema del protocollo di convalida.</p>
<p><input type="checkbox"/> 5. Nell'<i>application form</i> devono essere chiaramente indicati i produttori di prodotto finito "autorizzati" e "proposti" come elencato nella sezione 2.5 dello schema di domanda della parte IA.</p>
<p><input type="checkbox"/> 6. Copia dell'elenco delle specifiche approvate al rilascio e al termine del periodo di validità.</p>
<p><input type="checkbox"/> 7. Certificati di analisi di un lotto industriale e di due lotti pilota prodotti simulando il processo di produzione (o due lotti industriali) e certificati di analisi a confronto degli ultimi tre lotti di prodotto finito prodotti nel sito attualmente autorizzato; i dati dei successivi due lotti industriali dovranno essere messi a disposizione su richiesta. Tali dati dovranno comunque essere inviati da parte del titolare dell'AIC nel caso risultino al di fuori delle specifiche autorizzate (con indicazione delle attività correttive proposte).</p>
<p><input type="checkbox"/> 8. Per le formulazioni semisolide e liquide in cui il principio attivo è presente in una forma non dissolta, devono essere presentati i dati di convalida appropriati che includono dati di microscopia per immagini relativi alla distribuzione delle dimensioni delle particelle e alla morfologia.</p>
<p><input type="checkbox"/> 9. Conformità GMP/NBF del principio attivo attestata da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certificato di conformità alle GMP/NBF rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo, ove disponibile;

(segue)

(segue)

oppure

- I) Se il nuovo sito produttivo utilizza il principio attivo come materiale di partenza – Una dichiarazione della Qualified Person (QP) del sito responsabile del rilascio del lotto che il principio attivo è prodotto in accordo alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei materiali di partenza come adottate dalla Comunità (*Good manufacturing practices for starting materials*).
- II) In aggiunta, se il nuovo sito produttivo è situato entro l'EEA e utilizza il principio attivo come materiale di partenza – Una dichiarazione della Qualified Person (QP) del nuovo sito produttivo che il principio attivo utilizzato è prodotto in accordo alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei materiali di partenza come adottate dalla Comunità (*Good manufacturing practices for starting materials*).

10. Dichiarazione da parte della Qualified Person (QP) dell'officina, di accettazione alla produzione specificando la fase produttiva. Per officine extra EEA la dichiarazione deve essere presentata con firma autenticata.

Notes

In case of a change in or a new manufacturing site in a country outside the EEA without an operational GMP mutual recognition agreement with the EU, marketing authorisation holders are advised to consult the relevant competent authorities first before making the submission of the notification and to provide information about any previous EEA inspection in the last 2-3 years and/or any planned EEA inspection(s) including inspection dates, product category inspected, Supervisory Authority and other relevant information. This will facilitate the arrangement for a GMP inspection by an inspection service of one of the Member States if needed.

QP Declarations in relation to active substances

Manufacturing authorisation holders are obliged to only use as starting materials active substances that have been manufactured in accordance with GMP so a declaration is expected from each of the manufacturing authorisation holders that use the active substance as a starting material. In addition, as the QP responsible for batch certification takes overall responsibility for each batch, a further declaration from the QP responsible for batch certification is expected when the batch release site is a different site from the above.

(segue)

(segue)

In many cases only one manufacturing authorisation holder is involved and therefore only one declaration will be required. However, when more than one manufacturing authorisation holder is involved rather than provide multiple declarations it may be acceptable to provide a single declaration signed by one QP. This will be accepted provided that:

- The declaration makes it clear that it is signed on behalf of all the involved QPs.
- The arrangements are underpinned by a technical agreement as described in Chapter 7 of the GMP Guide and the QP providing the declaration is the one identified in the agreement as taking specific responsibility for the GMP compliance of the active substance manufacturer(s). Note: These arrangements are subject to inspection by the competent authorities.

Applicants are reminded that a Qualified Person is at the disposal of a manufacturing authorisation holder according to Art. 41 of Directive 2001/83/EC and Article 45 of Directive 2001/82/EC and located in the EEA. Therefore declarations from personnel employed by manufacturers in third countries, including those located within MRA partner countries are not acceptable.

According to Article 46a (1) of Directive 2001/83/EC and Article 50a (1) of Directive 2001/82/EC, manufacture includes complete or partial manufacture, import, dividing up, packaging or presentation prior to its incorporation into a medicinal product, including re-packaging or re-labelling as carried out by a distributor.

A declaration is not required for blood or blood components they are subject to the requirements of Directive 2002/98/EC.

8. Modifica del sito responsabile del rilascio dei lotti o del sito responsabile del controllo della qualità del prodotto finito	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Sostituzione o aggiunta di un sito in cui si effettua il controllo dei lotti	2,3,4	1,2,4	IA
b) Sostituzione o aggiunta di un produttore responsabile del rilascio dei lotti			
1. Escluso il controllo dei lotti	1,2	1,2,3,4	IA
2. Incluso il controllo dei lotti	1,2,3,4	1,2,3,4	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il produttore responsabile del rilascio dei lotti deve essere situato nel territorio dell'EEA.			
<input type="checkbox"/> 2. Il sito deve essere debitamente autorizzato.			
<input type="checkbox"/> 3. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico.			
<input type="checkbox"/> 4. È stato completato con successo il trasferimento del metodo dal sito precedente a quello nuovo oppure al nuovo laboratorio di prova.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Per un sito di produzione situato all'interno della EEA: copia dell'autorizzazione alla produzione in corso di validità (per le Officine estere originale o copia conforme) o un accreditamento ufficiale come laboratorio di controllo o un documento equivalente (per le Officine estere originale o copia conforme). Per un sito di produzione situato fuori l'EEA dove vige un accordo operativo di mutuo riconoscimento (MRA) delle Norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP/NBF) tra il Paese interessato e l'UE: una copia dell'autorizzazione alla produzione in corso di validità, un certificato di GMP o un accreditamento ufficiale come laboratorio di controllo o documento equivalente redatto e rilasciato da una autorità competente riconosciuta (per le Officine estere originale o copia conforme); <u>Laddove non specificato nei documenti di cui al punto 1, fornire un documento rilasciato dall'Autorità competente nel quale si evidenzia che l'officina di produzione sia autorizzata, per la forma farmaceutica considerata, almeno ad eseguire le fasi di produzione oggetto della variazione.</u>			
<input type="checkbox"/> 2. Nell' <i>application form</i> devono essere chiaramente indicate le Officine di produzione di prodotto finito "autorizzate" e "proposte" come elencato nella sezione 2.5 dello schema di domanda della parte IA.			

(segue)

(segue)

3. Certificato di conformità alle GMP/NBF rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo, ove disponibile.

Oppure

- Una dichiarazione della Qualified Person (QP) responsabile del rilascio del lotto che il produttore/i del principio attivo autorizzato/i opera in accordo alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei materiali di partenza (*Good manufacturing practices for starting materials*). Un'unica dichiarazione può essere accettabile in determinate circostanze – vedere "Notes" riportate per la variazione n. 7.

4. Dichiarazione da parte del Qualified Person (QP) dell'officina, di accettazione alla produzione specificando la fase produttiva. Per officine extra EEA la dichiarazione deve essere presentata con firma autenticata.

9. Eliminazione di qualsiasi sito di produzione (principio attivo, prodotto semilavorato o finito, confezionamento, produttore responsabile del rilascio dei lotti, sito in cui viene effettuato il controllo dei lotti)	Condizioni	Documentazione	Tipo
	nessuna	1	IA
Condizioni: nessuna			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Nell' <i>application form</i> devono essere chiaramente indicate le Officine di produzione "autorizzate" e "proposte" come elencato nella sezione 2.5 dello schema di domanda della parte IA.			

10. Modifica minore del processo di produzione del principio attivo	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2,3	1,2,3	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Nessuna modifica della qualità o della quantità di impurezze o delle proprietà fisico-chimiche.			
<input type="checkbox"/> 2. Il principio attivo non è una sostanza biologica.			
<input type="checkbox"/> 3. La procedura di sintesi rimane invariata, cioè gli intermedi rimangono uguali. Nel caso di prodotti medicinali a base di erbe devono rimanere invariati la fonte geografica, la produzione della sostanza a base di erbe e il processo di produzione.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIC o parti equivalenti nel formato CTD e del DMF approvato (quando applicabile), includendo un confronto diretto del processo autorizzato e di quello proposto.			
<input type="checkbox"/> 2. Certificati di analisi (in forma di tabella comparativa) relativi ad almeno due lotti (minimo su scala pilota) prodotti secondo il processo attualmente autorizzato e quello proposto.			
<input type="checkbox"/> 3. Copia delle specifiche approvate del principio attivo.			

11. Modifica della dimensione dei lotti del principio attivo o del prodotto intermedio	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Fino a dieci volte la dimensione originaria del lotto approvata con l'autorizzazione all'immissione in commercio	1,2,3,4	1,2	IA
b) Riduzione	1,2,3,4,5	1,2	IA
c) Superiore a dieci volte la dimensione originaria del lotto approvata con l'autorizzazione all'immissione in commercio	1,2,3,4	1,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Sono ammesse solo le modifiche dei metodi di produzione dovute all'ingrandimento in scala, ad esempio l'uso di attrezzature di altra dimensione.			
<input type="checkbox"/> 2. Devono essere a disposizione per la dimensione del lotto proposta, i risultati, conformi alle specifiche, delle prove di almeno due lotti.			
<input type="checkbox"/> 3. Il principio attivo non è una sostanza biologica.			
<input type="checkbox"/> 4. La modifica non influisce sulla riproducibilità del processo.			
<input type="checkbox"/> 5. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da problemi di stabilità.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIC o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Indicare i numeri identificativi dei lotti aventi la dimensione di lotto proposta.			
<input type="checkbox"/> 3. Certificati analitici (in forma di tabella comparativa) relativi ad almeno un lotto industriale fabbricato sia con le dimensioni approvate che proposte. I dati dei successivi due lotti di produzione dovranno essere messi a disposizione su specifica richiesta e trasmessi dal titolare nel caso risultino al di fuori delle specifiche autorizzate (con indicazione delle attività correttive proposte).			
<input type="checkbox"/> 4. Copia delle specifiche approvate del principio attivo (e dell'intermedio, se applicabile).			

12. Modifica delle specifiche di un principio attivo o di un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Restringimento dei limiti di una specifica	1,2,3	1,2	IA
	2,3	1,2	IB
b) Aggiunta di un nuovo parametro di prova alle specifiche di:			
1. un principio attivo	2,4,5	1,2,3,4,5,6	IB
2. un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo	2,4	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non consegue ad alcun <i>commitment</i> , derivante dalle valutazioni precedenti, a rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio, adottato nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II).			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. Il principio attivo non è una sostanza biologica.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIC o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche autorizzate e proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Descrizione dettagliata di ciascun nuovo metodo analitico e relativi dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 4. Certificati analitici di due lotti industriali della sostanza in questione comprendenti i risultati di tutti i test delle specifiche previste nel nuovo elenco.			
<input type="checkbox"/> 5. Se appropriato, risultati del profilo di dissoluzione comparativo di almeno un lotto pilota del prodotto finito, fabbricato con il principio attivo, conforme alle specifiche approvate e proposte. Per medicinali a base di erbe, possono essere accettati i risultati comparativi del test di disgregazione.			
<input type="checkbox"/> 6. Giustificazione per la mancata presentazione di un nuovo studio di bioequivalenza in accordo alla " <i>Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence</i> " in vigore, se pertinente.			

13. Modifica di una procedura di prova di un principio attivo o di un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Modifica minore di una procedura di prova approvata	1,2,3,5	1	IA
b) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova	2,3,4,5	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad esempio, è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo); non sono individuate nuove impurezze.			
<input type="checkbox"/> 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. Il principio attivo, il materiale di partenza, il materiale intermedio o il reagente non sono sostanze biologiche.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIC o parti equivalenti nel formato CTD, che include una descrizione dei metodi analitici, un riassunto dei dati di convalida, specifiche revisionate per le impurezze (se applicabile); aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIG (vecchia parte IIF) o equivalente sezione nel formato CTD (se applicabile).			
<input type="checkbox"/> 2. Risultati comparativi della convalida che dimostrino che il test autorizzato e proposto sono equivalenti.			

14. Modifica del produttore del principio attivo o del materiale iniziale/intermedio/reagente del processo produttivo di un principio attivo qualora non sia disponibile un certificato d'idoneità della Farmacopea Europea	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Modifica del sito del produttore già approvato (sostituzione o aggiunta)	1,2,4	1,2,3,4,5,6 7	IB
b) Nuovo produttore (sostituzione o aggiunta)	1,2,3,4	1,2,3,4,5,6 7	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Le specifiche (inclusi i controlli durante il processo, i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (inclusa la dimensione del lotto) e il processo dettagliato di sintesi sono identici a quelli già approvati.			
<input type="checkbox"/> 2. Qualora vengano utilizzati nel processo materiali di origine umana o animale, il produttore non ricorre ad un nuovo fornitore che non è stato sottoposto alla valutazione della sicurezza virale o per cui non è stata verificata l'ottemperanza all'attuale « <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> ».			
<input type="checkbox"/> 3. Il produttore attuale oppure il nuovo produttore del principio attivo non utilizza un Drug Master File.			
<input type="checkbox"/> 4. La modifica non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Pagina/e aggiornata/e di Parte IIC e IIG (vecchia parte IIF) o equivalente sezione nel formato CTD se applicabile.			
<input type="checkbox"/> 2. Una dichiarazione del titolare che le procedure di sintesi (o per specialità medicinali a base di erbe, laddove appropriato il metodo di preparazione, l'origine geografica, produzione di erbe e via di sintesi), le procedure di controllo di qualità e le specifiche del principio attivo e del materiale di partenza/reattivo/intermedio nel processo di produzione della sostanza attiva (se applicabile) sono le stesse già approvate.			
<input type="checkbox"/> 3. Un certificato TSE di idoneità della farmacopea europea per ogni nuova "fonte" di materiale o, quando applicabile, evidenza documentale che l'origine specifica del materiale a rischio di TSE è stato precedentemente valutato da un'autorità competente ed è risultato conforme alla attuale <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> . Le informazioni devono includere le seguenti indicazioni: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego e precedente approvazione. <u><i>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000.</i></u>			

(segue)

(segue)

4. Certificati di analisi (in forma di tabella comparativa) relativi ad almeno due lotti del principio attivo (minimo su scala pilota) provenienti sia dal sito attualmente autorizzato che da quello proposto.

5. Nell'*application form* devono essere chiaramente indicate le Officine di produzione "autorizzate" e "proposte" come elencato nella sezione 2.5 dello schema di domanda della parte IA.

6. Certificato di conformità alle GMP/NBF rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA (sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo) ove disponibile,

oppure

la dichiarazione della "Qualified Person" (QP) di ciascuna officina di produzione del prodotto finito autorizzata ove il principio attivo viene utilizzato come materiale di partenza e la dichiarazione della Qualified Person di ciascuna officina di produzione autorizzata responsabile del rilascio dei lotti.

Queste dichiarazioni devono stabilire che il/i produttore/i cui si riferisce la richiesta di variazione, opera in conformità con la linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei materiali di partenza (Good manufacturing practices for starting materials). Un'unica dichiarazione può essere accettabile in determinate circostanze - vedere "Notes" riportate per la variazione n. 7.

7. Copia del decreto di Autorizzazione alla produzione aggiornato (per i produttori italiani dei principi attivi).

15. Presentazione di un certificato d'idoneità della Farmacopea europea nuovo o aggiornato relativo ad un principio attivo o ad un materiale di partenza/intermedio/reagente del processo di produzione del principio attivo	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Da parte di un produttore attualmente approvato	1,2,4	1,2,3,4,5,6	IA
b) Da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta)			
1. Sostanza sterile	1,2,3,4	1,2,3,4,5,6	IB
2. Altre sostanze	1,2,3,4	1,2,3,4,5,6	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità rimangono invariate.			
<input type="checkbox"/> 2. Le specifiche supplementari (a quelle della Farmacopea europea) relative alle impurezze e ai requisiti specifici per la sostanza (ad esempio dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate, se applicabile.			
<input type="checkbox"/> 3. Il principio attivo va testato immediatamente prima dell'utilizzo qualora non sia incluso nel certificato d'idoneità della Farmacopea europea un periodo di retest delle procedure di prova oppure non vengano forniti i dati a sostegno di un periodo di retest delle procedure di prova.			
<input type="checkbox"/> 4. Il processo di produzione del principio attivo, del materiale di partenza/intermedio/reagente non include l'impiego di materiali di origine umana o animale che richiedono una valutazione dei dati di sicurezza virale.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Fotocopia del Certificate of Suitability della Farmacopea Europea in corso di validità (aggiornato) <i>e copia di quello precedente. Quando il CoS viene presentato per la prima volta, sia nel caso 15a sia nel caso 15b, deve essere presentato anche l'elenco delle specifiche autorizzate nel dossier chimico-farmaceutico.</i>			
<input type="checkbox"/> 2. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIC e IIF (vecchia parte IIE) o delle equivalenti pagine nel formato CTD, se applicabile.			
<input type="checkbox"/> 3. Un documento che fornisce informazioni su ogni materiale che rientra nel campo di applicazione della <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> , inclusi quelli che sono usati nella produzione del principio attivo. Devono essere incluse le seguenti informazioni per ogni materiale: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego. <i>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000, se applicabile.</i>			

(segue)

(segue)

4. Nell'*application form* devono essere chiaramente indicate le Officine di produzione "autorizzate" e "proposte" come elencato nella sezione 2.5 dello schema di domanda della parte IA.

5. Copia del decreto di Autorizzazione alla produzione in caso di nuovo produttore o in caso di produttore autorizzato se il decreto è modificato (per i produttori italiani dei principi attivi).

6. Certificato di conformità alle GMP/NBF rilasciato all'officina di produzione del principio attivo dalle autorità competenti di uno stato dell'EEA. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'UE con paesi terzi riguardanti la produzione del principio attivo, ove disponibile,

oppure

la dichiarazione della "Qualified Person" (QP) di ciascuna officina di produzione del prodotto finito autorizzata ove il principio attivo viene utilizzato come materiale di partenza e la dichiarazione della Qualified Person di ciascuna officina di produzione autorizzata responsabile del rilascio dei lotti.

Queste dichiarazioni devono stabilire che il/i produttore/i cui si riferisce la richiesta di variazione, opera in conformità con la linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei materiali di partenza (Good manufacturing practices for starting materials). Un'unica dichiarazione può essere accettabile in determinate circostanze – vedere "Notes" riportate per la variazione n. 7.

16. Presentazione di un certificato d'idoneità nuovo o aggiornato della Farmacopea europea riguardante il rischio di TSE per un principio attivo o un materiale di partenza/intermedio/reagente del processo di produzione del principio attivo per un produttore attualmente approvato e per un processo di produzione attualmente approvato	Condizioni	Documentazione	Tipo
b) altre sostanze	nessuna	1,2,3	IA
Condizioni: nessuna			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Fotocopia del Certificate of Suitability TSE della Farmacopea Europea in corso di validità (aggiornato) <i>e copia di quello precedente.</i>			
<input type="checkbox"/> 2. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIC o delle equivalenti pagine nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 3. Un documento che fornisce informazioni su ogni materiale che rientra nel campo di applicazione della <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> , inclusi quelli che sono usati nella produzione del principio attivo. Devono essere incluse le seguenti informazioni per ogni materiale: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego. <i>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000, se applicabile.</i>			

17. Modifica:	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) del <i>retest period</i> del principio attivo	1,2,3	1,2	IB
b) delle condizioni di conservazione del principio attivo	1,2	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Gli studi di stabilità sono stati realizzati in base al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono dimostrare che il prodotto è ancora conforme alle specifiche approvate.			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da problemi di stabilità.			
<input type="checkbox"/> 3. Il principio attivo non è una sostanza biologica.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIF (vecchia Parte IIE) o parti equivalenti nel formato CTD, che devono contenere i risultati di appropriati studi di stabilità condotti a tempo reale in accordo alle relative linee guida sulla stabilità, su almeno due lotti pilota/industriali (tre lotti per medicinali di origine biologica) del principio attivo nel materiale di confezionamento autorizzato e che coprono o l'intero periodo di retest richiesto o le condizioni di conservazione richieste.			
<input type="checkbox"/> 2. Copia delle specifiche autorizzate del principio attivo.			

18. Sostituzione di un eccipiente con un eccipiente equivalente	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5,6 7	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Deve possedere le stesse caratteristiche funzionali dell'eccipiente sostituito.			
<input type="checkbox"/> 2. Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto, determinato in base ad un minimo di due lotti pilota, è comparabile a quello autorizzato (nessuna variazione significativa relativa alla comparabilità come prevista dalla <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products – Annex II</i>). Per i prodotti medicinali a base di erbe qualora non sia fattibile il test di dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile a quello del prodotto autorizzato.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi nuovo eccipiente non include l'uso di materiali di origine umana o animale che richiedono una valutazione dei dati relativi alla sicurezza virale.			
<input type="checkbox"/> 4. Non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico.			
<input type="checkbox"/> 5. Sono stati avviati gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi; si garantisce il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Pagine aggiornate delle Parti IIA, IIB, IIC2 , IIF1 (vecchia parte IIE1) e IIG2 (vecchia parte IIF2) o equivalente sezione nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Giustificazione per la modifica/scelta degli eccipienti sulla base di appropriati studi di sviluppo farmaceutico (inclusi, ove appropriato, aspetti di stabilità e della verifica della capacità della formulazione di impedire la proliferazione microbica).			
<input type="checkbox"/> 3. Per le forme solide: dati di confronto del profilo di dissoluzione di almeno due lotti pilota del prodotto finito nella composizione autorizzata e proposta. Per medicinali a base di erbe possono essere accettati i risultati comparativi del test di disgregazione.			
<input type="checkbox"/> 4. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio di bioequivalenza secondo la versione in vigore della "Note for Guidance Investigation of Bioavailability and Bioequivalence".			

(segue)

(segue)

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 5. Un certificato di "suitability" (CoS) TSE per ogni nuovo componente derivante da animale a rischio TSE o, quando applicabile, evidenza documentale che l'origine specifica del materiale a rischio di TSE è stato precedentemente valutato da un'autorità competente ed è risultato conforme alla attuale <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> . Le informazioni devono includere le seguenti indicazioni: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego e dimostrazione della precedente approvazione. <u>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000, se applicabile.</u> |
| <input type="checkbox"/> 6. Qualora appropriato: dati che dimostrino che il "nuovo" eccipiente non interferisce con i metodi analitici approvati per l'analisi delle specifiche del prodotto finito. |
| <input type="checkbox"/> 7. Indicare i numeri identificativi dei lotti usati negli studi di stabilità. |

19. Modifica delle specifiche di un eccipiente	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Restrizione dei limiti di una specifica	1,2,3	1,2	IA
	2,3	1,2	IB
b) Aggiunta di un nuovo parametro di procedura di prova alle specifiche	2,4,5	1,2,3,4,5,6	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non è conseguenza di un commitment derivante da precedenti valutazioni (ad esempio adottato nel corso della procedura relativa alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II).			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo di limiti attualmente approvati.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. La modifica non riguarda adiuvanti per vaccini o eccipienti biologici.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni delle Parti IIC o equivalente sezione nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche autorizzate e proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Descrizione in dettaglio di ciascun nuovo metodo analitico e riassunto dei dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 4. Certificati analitici relativi a 2 lotti di produzione della sostanza in questione comprendenti tutti i saggi delle nuove specifiche.			
<input type="checkbox"/> 5. Quando appropriato: dati di confronto del profilo di dissoluzione di almeno un lotto pilota del prodotto finito contenente l'eccipiente in conformità alle specifiche autorizzate e proposte. Per medicinali a base di erbe possono essere accettati i risultati comparativi del test di disgregazione.			
<input type="checkbox"/> 6. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio di bioequivalenza secondo la versione in vigore della " <i>Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ", se pertinente.			

20. Modifica di una procedura di prova di un eccipiente	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Modifica minore di una procedura di prova approvata	1,2,3,5	1	IA
b) Modifica minore di una procedura di prova approvata per un eccipiente biologico	1,2,3	1,2	IB
c) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione di una procedura di prova approvata con una procedura di prova nuova	2,3,4,5	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad esempio è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo); non sono individuate nuove impurezze.			
<input type="checkbox"/> 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. L'eccipiente non è un eccipiente biologico.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD, che includa una descrizione della metodologia analitica, un riassunto dei dati di convalida, una revisione delle specifiche delle impurezze (se applicabile); aggiornamento delle relative sezioni della parte IIG (ex parte IIF), o parti equivalenti nel formato CTD, (se applicabile).			
<input type="checkbox"/> 2. Risultati comparativi di convalida che dimostrino che il test autorizzato e quello proposto sono equivalenti.			

21. Presentazione di un <i>Certificate of Suitability</i> della Farmacopea europea nuovo o aggiornato relativo ad un eccipiente	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Da parte di un produttore attualmente approvato	1,2,3	1,2,3	IA
b) Da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta)			
1. Sostanza sterile	1,2,3	1,2,3	IB
2. Altre sostanze	1,2,3	1,2,3	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Le specifiche del prodotto finito al rilascio e al termine del periodo di validità rimangono invariate.			
<input type="checkbox"/> 2. Le eventuali specifiche supplementari (a quelle della Farmacopea europea) relative ai requisiti specifici per la sostanza (ad esempio dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate, se applicabile.			
<input type="checkbox"/> 3. Il processo di produzione dell'eccipiente non include l'impiego di materiali di origine umana o animale per i quali è richiesta una valutazione dei dati di sicurezza virale.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Copia del <i>Certificate of Suitability</i> della Farmacopea Europea in corso di validità (aggiornato) <u>e copia di quello precedente. Quando il CoS viene presentato per la prima volta, sia nel caso 21a che nel caso 21b, deve essere presentato anche l'elenco delle specifiche autorizzate nel dossier chimico-farmaceutico.</u>			
<input type="checkbox"/> 2. Pagine aggiornate della parte IIC, o sezioni equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 3. Un documento che fornisce informazioni su ogni materiale che rientra nel campo di applicazione della <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> , inclusi quelli che sono usati nella produzione del eccipienti. Devono essere incluse le seguenti informazioni per ogni materiale: nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego. <u>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000, se applicabile.</u>			

22. Presentazione di un <i>Certificate of Suitability</i> TSE della Farmacopea europea nuovo o aggiornato, relativo ad un eccipiente	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Da parte di un produttore attualmente approvato o da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta)	nessuna	1,2,3	IA
Condizioni: nessuna			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Fotocopia del <i>Certificate of Suitability</i> TSE della Farmacopea Europea in corso di validità (aggiornato) <u>e copia di quello precedente</u> .			
<input type="checkbox"/> 2. Pagine aggiornate della parte IIC, o sezioni equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 3. Un documento che fornisce informazioni su ogni materiale che rientra nel campo di applicazione della <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> , inclusi quelli che sono usati nella produzione degli eccipienti. Devono essere incluse le seguenti informazioni per ogni materiale: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego. <u>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000</u> .			

23. Modifica dell'origine di un eccipiente o reagente appartenente alla categoria dei materiali a rischio TSE con un materiale vegetale o sintetico	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Eccipiente o reagente utilizzato nella produzione di principi attivi biologici o nella produzione di un prodotto finito contenente un principio attivo biologico	1	1,2	IB
b) Altri casi	1	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Le specifiche relative all'eccipiente e al prodotto finito, al rilascio ed al termine del periodo di validità, rimangono invariate.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Dichiarazione da parte del fornitore del materiale (eccipiente o reagente) che il materiale fornito è esclusivamente di origine vegetale o sintetica.			
<input type="checkbox"/> 2. Studio di equivalenza tra il materiale approvato e quello proposto e valutazione dell'impatto sulla produzione del materiale stesso.			

24. Modifica della sintesi o del recupero di un eccipiente non inserito nella Farmacopea (qualora descritti nel dossier)	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Le specifiche non sono influenzate negativamente; nessuna modifica del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche.			
<input type="checkbox"/> 2. L'eccipiente non è una sostanza biologica.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della Parte IIC o equivalente sezione nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Certificati analitici (in forma di tabella comparativa) di almeno due lotti (minimo su scala pilota) dell'eccipiente prodotti sia secondo il processo autorizzato sia secondo quello proposto.			
<input type="checkbox"/> 3. Quando appropriato, profilo di dissoluzione comparativo del prodotto finito di almeno due lotti (minimo su scala pilota). Per prodotti medicinali a base di erbe, può essere accettabile il profilo di disgregazione comparativo.			
<input type="checkbox"/> 4. Copia delle specifiche autorizzate e proposte (se applicabile) dell'eccipiente.			

25. Modifica apportata per essere in conformità alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Modifica delle specifiche di una sostanza la cui monografia non era precedentemente inserita in una Farmacopea europea per essere in conformità alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro			
1. Principio attivo	1,2	1,2,3,4,5,6	IB
2. Eccipiente	1,2	1,2,3,4,5,6	IB
b) Modifica per essere in conformità all'aggiornamento della relativa monografia della Farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro			
1. Principio attivo	1,2	1,2	IA
2. Eccipiente	1,2	1,2	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica è effettuata esclusivamente per essere in conformità alla farmacopea.			
<input type="checkbox"/> 2. Le specifiche (supplementari a quelle della farmacopea) relative alle proprietà specifiche del prodotto (ad esempio dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate, se applicabile.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Certificati analitici di due lotti industriali della sostanza in questione comprendenti i risultati di tutti i test delle specifiche previste nel nuovo elenco.			
<input type="checkbox"/> 4. Dati che dimostrino che la monografia è idonea per il controllo della sostanza, ad esempio, dati di comparazione delle impurezze potenziali con la transparency note della monografia.			
<input type="checkbox"/> 5. Quando appropriato, certificati analitici (in forma di tabella comparativa) di due lotti industriali del prodotto finito contenenti, rispettivamente, la sostanza conforme alle vecchie ed alle nuove specifiche e in aggiunta, quando appropriato, profilo di dissoluzione comparativo di almeno un lotto pilota del prodotto finito. Per prodotti medicinali a base di erbe, può essere accettabile il profilo di disgregazione comparativo.			
<input type="checkbox"/> 6. Per prodotti medicinali biologici, dimostrazione che viene mantenuta la consistenza della qualità e del processo di produzione.			

26. Modifica delle specifiche relative al confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Restrizione dei limiti di una specifica	1,2,3	1,2	IA
	2,3	1,2	IB
b) Aggiunta di un nuovo parametro di prova	2,4	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non è la conseguenza di alcun <i>commitment</i> derivante dalle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche (che è stato preso, ad esempio, nel corso della procedura relativa alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II).			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo di limiti attualmente approvati.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Descrizione in dettaglio di ciascun nuovo metodo analitico e dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 4. Certificati analitici di due lotti comprendenti tutti i test delle specifiche previste nel nuovo elenco.			

27. Modifica di una procedura di prova del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Modifica minore di una procedura di prova approvata	1,2,3	1	IA
b) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova	2,3,4	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad esempio è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
<input type="checkbox"/> 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD, comprendenti una descrizione della metodologia analitica e un riassunto dei dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 2. Risultati comparativi di convalida che dimostrino che il test autorizzato e quello proposto sono equivalenti.			

28. Modifica di qualsiasi parte del materiale di confezionamento (primario) non in contatto con il prodotto finito [ad esempio il colore del tappo a pressione, il codice a colori degli anelli sulle fiale, la modifica della protezione dell'ago (plastica diversa)]	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
	1	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non riguarda un componente fondamentale del materiale del confezionamento che incide sulla somministrazione, sull'impiego, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD.			

29. Modifica della composizione qualitativa e/o quantitativa del materiale del confezionamento primario	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Forme farmaceutiche semisolidi e liquide	1,2,3,4	1,2,3,4,5	IB
b) Qualsiasi altra forma farmaceutica	1,2,3,4	1,4,5	IA
	1,3,4	1,2,3,4,5	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il prodotto in questione non è un prodotto biologico o sterile.			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica riguarda solo lo stesso tipo di confezionamento e materiale (ad esempio da blister a blister).			
<input type="checkbox"/> 3. Il materiale del confezionamento proposto deve essere almeno equivalente a quello del materiale approvato, in relazione alle caratteristiche pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 4. Sono stati avviati studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIA, IIC, e IIG (ex parte IIF) o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Appropriati dati sul nuovo confezionamento (dati comparativi sulla permeabilità, ad esempio per O ₂ , CO ₂ , umidità).			
<input type="checkbox"/> 3. Deve essere fornita la dimostrazione dell'assenza di interazione tra il contenuto ed il materiale di confezionamento (ad esempio assenza di migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e nessuna perdita di componenti del prodotto quando conservato nel confezionamento proposto).			
<input type="checkbox"/> 4. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità.			
<input type="checkbox"/> 5. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte del confezionamento primario, se applicabile.			

30. Modifica (sostituzione, aggiunta o eliminazione) del fornitore dei componenti o dei dispositivi di confezionamento (qualora indicati nel dossier), esclusi gli spaziatori per inalatori a dose controllata	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Eliminazione di un fornitore	1	1	IA
b) Sostituzione o aggiunta di un fornitore	1,2,3,4	1,2,3	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Non viene eliminato alcun componente o dispositivo di confezionamento.			
<input type="checkbox"/> 2. La composizione qualitativa e quantitativa dei componenti/dispositivo di confezionamento rimane invariata.			
<input type="checkbox"/> 3. Le specifiche e il metodo di controllo della qualità sono almeno equivalenti.			
<input type="checkbox"/> 4. Il metodo e le condizioni di sterilizzazione rimangono invariati (se applicabile).			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIC, o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Per dispositivi di prodotti medicinali per uso umano, dimostrazione dell'esistenza del marchio CE.			
<input type="checkbox"/> 3. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte, se applicabile.			

31. Modifica delle procedure di prova o dei limiti <i>in process</i> applicati durante la produzione del medicinale	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Restringimento dei limiti di una procedura di prova	1,2,3	1,2	IA
	2,3	1,2	IB
b) Aggiunta di una procedura di prova o di nuovi limiti di una procedura di prova	2,4	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non è la conseguenza d'alcun <i>commitment</i> derivante dalle valutazioni precedenti (adottato, ad esempio, nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II).			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non è dovuta a problemi relativi alla stabilità.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIB e IIE (ex parte IID) o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Descrizione in dettaglio di ciascun nuovo metodo analitico e dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 4. Certificati analitici di due lotti industriali (tre per prodotti medicinali biologici) del prodotto finito comprendenti tutti i test (delle nuove specifiche) previsti nel nuovo elenco.			

32. Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Fino a dieci volte la dimensione originale del lotto approvata al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio	1,2,3,4,5	1,4	IA
b) Riduzione fino a dieci volte	1,2,3,4,5,6	1,4	IA
c) Altri casi	1,2,3,4,5,6, 7	1,2,3,4,5	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non influenza la riproducibilità e/o la consistenza del prodotto.			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica riguarda solo forme farmaceutiche standard orali a rilascio immediato e le forme liquide non sterili.			
<input type="checkbox"/> 3. Sono ammesse solo le modifiche dei metodi di produzione e/o dei controlli <i>in process</i> dovute al cambiamento della dimensione del lotto, ad esempio l'uso di attrezzature di altra dimensione.			
<input type="checkbox"/> 4. Lo schema di convalida è disponibile oppure la convalida della produzione è stata effettuata con successo in base all'attuale protocollo con almeno tre lotti della nuova dimensione in conformità con le linee guida pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 5. Non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico.			
<input type="checkbox"/> 6. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da problemi di stabilità.			
<input type="checkbox"/> 7. Sono stati già avviati studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti con almeno un lotto pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIB o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Certificati analitici (in forma di tabella comparativa) relativi ad almeno un lotto industriale prodotto sia con le dimensioni approvate che proposte. I dati dei successivi due lotti di produzione dovranno essere messi a disposizione su specifica richiesta e trasmessi dal titolare nel caso risultino al di fuori delle specifiche autorizzate (con indicazione delle azioni correttive proposte).			
<input type="checkbox"/> 3. Tabelle comparative delle specifiche del prodotto finito approvate e proposte, al rilascio ed al termine del periodo di validità.			

(segue)

(segue)

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> 4. Indicare i numeri identificativi dei lotti (almeno tre) utilizzati negli studi di convalida, oppure presentare il protocollo (schema) di convalida. |
| <input type="checkbox"/> 5. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità. |

33. Modifica minore della produzione del prodotto finito	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5,6 7,8	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il principio globale di produzione rimane invariato.			
<input type="checkbox"/> 2. Il nuovo processo deve dare origine ad un prodotto identico per quanto riguarda tutti gli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia.			
<input type="checkbox"/> 3. Il prodotto medicinale non contiene un principio attivo biologico.			
<input type="checkbox"/> 4. Se si tratta di una modifica del processo di sterilizzazione, la modifica è apportata unicamente ad un ciclo standard previsto dalla farmacopea.			
<input type="checkbox"/> 5. Sono stati già avviati studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti con almeno un lotto di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative sezioni della parte IIB o parti equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Per le forme semisolidi e liquide nelle quali il principio attivo non è solubilizzato: idonea convalida della variazione comprendente sia la visualizzazione microscopica delle particelle, per controllare ogni visibile modifica della morfologia; dati comparativi della distribuzione delle dimensioni particellari, ottenuti con un metodo appropriato.			
<input type="checkbox"/> 3. Per le forme solide: profilo di dissoluzione di un lotto industriale rappresentativo e dati comparativi degli ultimi tre lotti ottenuti con il metodo di produzione autorizzato. I dati dei successivi due lotti industriali dovranno essere messi a disposizione su richiesta. Tali dati dovranno comunque essere inviati da parte del titolare dell'AIC nel caso risultino al di fuori delle specifiche autorizzate (con indicazione delle azioni correttive proposte). Per medicinali a base di erbe possono essere accettati i risultati comparativi del test di disgregazione.			
<input type="checkbox"/> 4. Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di bioequivalenza in accordo con " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ".			
<input type="checkbox"/> 5. In caso di modifica del processo di sterilizzazione devono esserne forniti gli studi di convalida.			
<input type="checkbox"/> 6. Copia delle specifiche del prodotto approvate al rilascio ed al termine del periodo di validità.			

(segue)

(segue)

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> 7. Certificati analitici (in forma di tabella comparativa) di almeno un lotto prodotto secondo il vecchio ed il nuovo processo. I dati dei successivi due lotti industriali dovranno essere messi a disposizione su richiesta. Tali dati dovranno comunque essere inviati da parte del titolare dell'AIC nel caso risultino al di fuori delle specifiche autorizzate (con indicazione delle azioni correttive proposte). |
| <input type="checkbox"/> 8. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità. |

34. Modifica del sistema di colorazione o aromatizzazione attualmente utilizzato per il prodotto finito	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Riduzione o eliminazione di uno o più componenti del:			
1. sistema di colorazione	1,2,3,4	1,2	IA
2. sistema di aromatizzazione	1,2,3,4	1,2	IA
b) Aumento, aggiunta o sostituzione di uno o più componenti del			
1. sistema di colorazione	1,2,3,4,5,6	1,2,3,4	IB
2. sistema di aromatizzazione	1,2,3,4,5,6	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Non è ammessa alcuna modifica delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica, ad esempio tempo di disaggregazione, profilo di dissoluzione.			
<input type="checkbox"/> 2. Gli adattamenti minori della formulazione per mantenere il peso complessivo devono avvenire mediante un eccipiente che già rappresenta una parte importante della formulazione del prodotto finito.			
<input type="checkbox"/> 3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate solo per quanto riguarda presentazione/odore/gusto e, all'occorrenza, l'eliminazione o aggiunta di una procedura di prova d'identificazione.			
<input type="checkbox"/> 4. Sono già stati avviati gli studi di stabilità (a lungo termine e accelerati) conformi alle linee guida pertinenti con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi e si garantisce il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. Vanno inoltre effettuate all'occorrenza prove di fotostabilità.			
<input type="checkbox"/> 5. Qualsiasi nuovo componente deve conformarsi alle direttive pertinenti [ad esempio la direttiva 78/25/CEE del Consiglio (GU L 229 del 15.8.1978, pag. 63), modificata, relativa ai coloranti e la direttiva 88/388/CEE relativa agli aromi].			
<input type="checkbox"/> 6. I nuovi componenti non includono l'uso di materiali di origine umana o animale per i quale è richiesta la valutazione della sicurezza virale o l'ottemperanza agli attuali « <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products.</i> »			

(segue)

(segue)

Documentazione:
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIA, IIB, IIC e IIE1 o pagine equivalenti nel formato CTD (incluso il metodo per l'identificazione di ogni nuovo colorante, se pertinente) e IIG (ex parte IIF) o pagine equivalenti nel formato CTD (se appropriato, quando le specifiche al termine del periodo di validità sono state aggiornate).
<input type="checkbox"/> 2. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità.
<input type="checkbox"/> 3. Un certificato TSE di idoneità della farmacopea europea per ogni nuova componente di origine animale suscettibile di rischio TSE o, quando applicabile, evidenza documentale che l'origine specifica del materiale a rischio di TSE è stata precedentemente valutata da un'autorità competente ed è risultata conforme alla attuale <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Human and Veterinary medicinal Products</i> . Le informazioni devono includere le seguenti indicazioni: Nome del produttore, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, Paese di provenienza degli animali, il suo impiego. <u><i>Dichiarazione del titolare relativa al rischio TSE in accordo al DM 28/12/2000.</i></u>
<input type="checkbox"/> 4. Dati che dimostrino che il "nuovo" eccipiente non interferisce con i metodi analitici relativi alle specifiche del prodotto finito (ove applicabile).

35. Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Forme farmaceutiche orali a rilascio immediato	1,3,4	1,4	IA
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti a rilascio modificato o prolungato	1,2,3,4	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto determinato in base ad un minimo di due lotti di dimensione pilota è comparabile a quello del prodotto autorizzato. Qualora non sia fattibile la procedura di prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile a quello del prodotto autorizzato.			
<input type="checkbox"/> 2. Il rivestimento non è un fattore critico per il meccanismo di rilascio.			
<input type="checkbox"/> 3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate solo per quanto attiene al peso e alle dimensioni, se applicabile.			
<input type="checkbox"/> 4. Sono stati avviati gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi e si garantisce il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti se nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIA, IIB e IIF1 (ex parte IIE1) o pagine equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Profilo di dissoluzione comparativo di almeno due lotti su scala pilota della nuova formulazione e due lotti industriali della formulazione autorizzata (non devono essere evidenziate differenze significative relativamente alla comparabilità, cf " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ", allegato II). Per prodotti medicinali a base di erbe, può essere accettabile il profilo di disgregazione comparativo.			
<input type="checkbox"/> 3. Giustificazione della mancata presentazione di uno studio di bioequivalenza in accordo con " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ".			
<input type="checkbox"/> 4. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità.			

36. Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Forme farmaceutiche sterili e medicinali biologici	1,2,3	1,2	IB
b) Altre forme farmaceutiche	1,2,3	1,2	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Non viene apportata alcuna modifica qualitativa o quantitativa alla composizione del contenitore.			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non riguarda un componente fondamentale del materiale di confezionamento che incide sul rilascio, sull'impiego, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.			
<input type="checkbox"/> 3. Per le modifiche dello spazio di testa o del rapporto superficie/volume, gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati già avviati con almeno due lotti di dimensione pilota (tre per i medicinali biologici) o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi (sei mesi per i medicinali biologici). Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme alle azioni correttive proposte) alle autorità competenti nel caso in cui essi non rispettino le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIC, o pagine equivalenti nel formato CTD (comprendente la descrizione, disegno dettagliato e composizione del materiale del contenitore o della chiusura).			
<input type="checkbox"/> 2. Indicare i numeri identificativi dei lotti utilizzati negli studi di stabilità, se applicabile.			

37. Modifica di una specifica del prodotto finito	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) Restringimento dei limiti di una specifica	1,2,3	1,2	IA
	2,3	1,2	IB
b) Aggiunta di un nuovo parametro di procedura di prova	2,4,5	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La modifica non è la conseguenza di alcun <i>commitment</i> derivante dalle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio adottato durante la procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II).			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione.			
<input type="checkbox"/> 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. La procedura di prova non si applica ad un principio attivo biologico o a un eccipiente biologico contenuto nel prodotto medicinale.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della parte IIF (ex parte IIE), o pagine equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Tabella comparativa delle specifiche approvate e di quelle proposte.			
<input type="checkbox"/> 3. Descrizione dettagliata di ciascun nuovo metodo analitico e dati di convalida.			
<input type="checkbox"/> 4. Certificati analitici di due lotti industriali del prodotto finito comprendenti tutti i test del nuovo elenco di specifiche.			

38. Modifica di una procedura di prova del prodotto finito	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Modifica minore di una procedura di prova approvata	1,2,3,4,5	1	IA
b) Modifica minore di una procedura di prova approvata per un principio attivo biologico o un eccipiente biologico	1,2,3,4	1,2	IB
c) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova	2,3,4,5	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad esempio è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).			
<input type="checkbox"/> 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti.			
<input type="checkbox"/> 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.			
<input type="checkbox"/> 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo.			
<input type="checkbox"/> 5. La procedura di prova non si applica ad un principio attivo biologico o a un eccipiente biologico contenuto nel prodotto medicinale.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine Parte II F (vecchia parte IIE) o pagine equivalente nel formato CTD, contenente la descrizione dei metodi analitici, un riassunto dei dati della convalida, una revisione delle specifiche relative alle impurezze (se applicabile); aggiornamento delle relative pagine di Parte II G (vecchia parte IIF) o pagine equivalenti nel formato CTD (ove applicabile).			
<input type="checkbox"/> 2. Risultati comparativi degli studi di convalida che dimostrano che il test autorizzato e quello proposto sono equivalenti.			

39. Modifica o aggiunta di impressioni, punzonature o di altri contrassegni (incisioni/linee di divisione escluse) apposte su compresse o su capsule, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicinale	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Non sono state modificate le specifiche del prodotto finito al rilascio e al termine del periodo di validità (ad eccezione dell'aspetto).			
<input type="checkbox"/> 2. Qualsiasi nuovo inchiostro deve essere conforme alla legislazione farmaceutica pertinente.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. L'aggiornamento delle pagine relative di Parte IIA, II C (nel caso di un nuovo inchiostro), IID e II F (vecchia parte IIE) o equivalente pagine nel formato CTD (incluso un disegno dettagliato o una descrizione scritta dell'aspetto attuale e proposto).			

40. Modifica della dimensione di compresse, capsule, supposte e ovuli in assenza di modifiche della composizione qualitativa o quantitativa e del peso medio	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato e compresse divisibili	1,2	1,2,3,4	IB
b) Tutti gli altri compresse, capsule, supposte e ovuli	1,2	1	IA
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il profilo di dissoluzione del prodotto riformulato è comparabile a quello del prodotto autorizzato. Qualora non sia fattibile la prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile a quello del prodotto autorizzato.			
<input type="checkbox"/> 2. Non sono state modificate le specifiche del prodotto finito al rilascio ed al termine del periodo di validità (ad eccezione delle dimensioni).			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine di Parte IIB , II F1 (vecchia parte IIE1) o equivalenti pagine nel formato CTD (incluso un disegno dettagliato del prodotto autorizzato e proposto).			
<input type="checkbox"/> 2. Profilo di dissoluzione comparativo di almeno un lotto pilota del prodotto nelle dimensioni autorizzate e proposte (non devono essere evidenziate differenze significative relativamente alla comparabilità, cf " <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ", allegato II). Per prodotti medicinali a base di erbe, può essere accettabile il profilo di disgregazione comparativo.			
<input type="checkbox"/> 3. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio di bioequivalenza secondo la versione in vigore della " <i>Note for Guidance Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ".			
<input type="checkbox"/> 4. Quando applicabile, devono essere forniti i risultati del test di rottura delle compresse al rilascio con impegno a presentare i risultati dello stesso test eseguito alla fine del periodo di validità.			

41. Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito (quantità di prodotto per confezione)	Condizioni	Documentazione	Tipo
a) Modifica del numero di unità (ad esempio compresse, fiale, ecc.) in una confezione			
1. Modifica entro l'intervallo di dimensioni delle confezioni attualmente autorizzate	1,2	1,3,4	IA
2. Modifica al di fuori dell'intervallo di dimensioni delle confezioni attualmente autorizzate	1,2	1,2,3,4	IB
b) Modifica del peso/volume di riempimento dei prodotti non parenterali in confezione multidose	1,2	1,2,3,4	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. La nuova dimensione della confezione deve essere coerente con la posologia e con la durata della terapia autorizzate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.			
<input type="checkbox"/> 2. Il materiale del confezionamento primario rimane invariato.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle pagine relative di Parte IIA, II C e II F (vecchia parte IIE) o pagine equivalenti nel formato CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Giustificazione della nuova dimensione della confezione, dimostrando la congruità della nuova confezione con lo schema posologico e la durata del trattamento approvati e riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.			
<input type="checkbox"/> 3. Nel caso di prodotti, i cui parametri di stabilità potrebbero essere influenzati dalla modifica, il titolare deve presentare una dichiarazione che saranno condotti studi di stabilità in accordo alle pertinenti linee guida. I dati devono essere riportati solo se risultano fuori dalle specifiche (con l'indicazione delle azioni correttive proposte).			
<input type="checkbox"/> 4. <u>Copia cartacea ed informatica dell'RCP e del FI ed etichette nell'ultima versione approvata e nella versione proposta, sia con "revisioni evidenziate" sia nella versione "pulita".</u>			

42. Modifica	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) del periodo di validità del prodotto finito			
1. come confezionato per la vendita	1,2,3	1,2	IB
2. dopo la prima apertura	1,2	1,2	IB
3. dopo diluizione o ricostituzione	1,2	1,2	IB
b) delle condizioni di conservazione del prodotto finito o del prodotto diluito/ricostituito	1,2,4	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Gli studi di stabilità sono stati realizzati conformemente al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono dimostrare che le specifiche autorizzate sono ancora rispettate.			
<input type="checkbox"/> 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da problemi di stabilità.			
<input type="checkbox"/> 3. Il periodo di validità del prodotto non è superiore a cinque anni.			
<input type="checkbox"/> 4. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. L'aggiornamento delle relative pagine di Parte IIG (vecchia parte IIF) o pagine equivalenti nel formato CTD deve contenere i risultati di appropriati studi di stabilità condotti in tempo reale (e per l'intero periodo di validità), in accordo alle pertinenti linee guida sulla stabilità, su almeno due lotti industriali ¹ del prodotto finito nel contenitore primario autorizzato e/o dopo prima apertura o ricostituzione, secondo il caso; se opportuno dovranno essere inclusi i risultati di appropriati studi microbiologici.			
<input type="checkbox"/> 2. Copia delle specifiche autorizzate al termine del periodo di validità e quando applicabile, copia delle specifiche dopo diluizione/ricostituzione o prima apertura.			

1. Possono essere accettati lotti su scala pilota con il commitment di verificare la validità dei lotti su scala industriale.

43. Aggiunta, sostituzione o eliminazione di un dispositivo di misurazione o di somministrazione che non è parte integrante del confezionamento primario (esclusi dispositivi per inalazione a dose controllata)	Condizioni	Documen- tazione	Tipo
a) medicinali per uso umano			
1. Aggiunta o sostituzione	1,2	1,2	IA
2. Eliminazione	3		IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il dispositivo di misurazione proposto deve rilasciare la dose richiesta del prodotto in conformità con la posologia approvata e devono essere disponibili i risultati degli studi realizzati in merito.			
<input type="checkbox"/> 2. Il nuovo dispositivo è compatibile con il prodotto medicinale.			
<input type="checkbox"/> 3. Il prodotto medicinale può ancora essere somministrato con precisione.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Aggiornamento delle relative pagine della Parte IIA e IIC o equivalente pagine nel formato CTD (includendo la descrizione, un disegno dettagliato e la composizione del materiale del dispositivo e nome del fornitore, quando appropriato).			
<input type="checkbox"/> 2. Prova della marcatura CE.			

46. Modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo in seguito alla decisione della Commissione nel contesto di una procedura di arbitrato per il prodotto di riferimento a norma dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE	Condizioni	Documentazione	Tipo
	1,2	1,2	IB
Condizioni:			
<input type="checkbox"/> 1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è identico per parti coinvolte a quello allegato alla decisione della Commissione sulla procedura di arbitrato per il prodotto di riferimento.			
<input type="checkbox"/> 2. La domanda è presentata entro 90 giorni dalla data di pubblicazione della decisione della Commissione.			
Documentazione:			
<input type="checkbox"/> 1. Copia del testo di RCP allegato alla Decisione della Commissione sulla procedura in questione.			
<input type="checkbox"/> 2. <u>Copia cartacea ed informatica dell'RCP e del FI nell'ultima versione approvata prima del referral, e nella versione comprendente le modifiche apportate a seguito del referral stesso, sia con "revisioni evidenziate" che nella versione "pulita".</u>			