

Trattandosi di un semplice strumento di documentazione, esso non impegna la responsabilità delle istituzioni

► **B**

REGOLAMENTO (CE) N. 1234/2008 DELLA COMMISSIONE

del 24 novembre 2008

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7)

Modificato da:

Gazzetta ufficiale

	n.	pag.	data
► <u>M1</u> Regolamento (UE) n. 712/2012 della Commissione del 3 agosto 2012	L 209	4	4.8.2012

**REGOLAMENTO (CE) N. 1234/2008 DELLA COMMISSIONE****del 24 novembre 2008****concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 39, paragrafo 1,vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽²⁾, in particolare l'articolo 35, paragrafo 1,visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali ⁽³⁾, in particolare l'articolo 16, paragrafo 4, e l'articolo 41, paragrafo 6,

considerando quanto segue:

- (1) L'impianto normativo comunitario concernente le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stabilito dal regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro ⁽⁴⁾ e dal regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario che rientra nel campo d'applicazione del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio. ⁽⁵⁾ Alla luce dell'esperienza derivante dall'applicazione dei due citati regolamenti è opportuno provvederne il riesame al fine di stabilire un quadro giuridico più semplice e dotato di maggiore chiarezza e flessibilità, che garantisca nel contempo il medesimo livello di tutela della salute pubblica e animale.
- (2) È pertanto opportuno modificare le procedure di cui al regolamento (CE) n. 1084/2003 e al regolamento (CE) n. 1085/2003, mantenendo tuttavia i principi generali già istituiti che disciplinano tali procedure. Per ragioni di proporzionalità, occorre mantenere l'esclusione dal campo di applicazione del presente regolamento dei medicinali omeopatici e dei medicinali tradizionali a base di piante per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ma che sono soggetti a una procedura semplificata di registrazione.

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽³⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

⁽⁴⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

⁽⁵⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 24.

▼B

- (3) Le variazioni apportate a un medicinale possono essere classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la salute pubblica o animale e dell'impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Occorre pertanto definire ciascuna di dette categorie. Ai fini di una maggiore prevedibilità, gli orientamenti relativi ai particolari delle varie categorie di variazioni vanno stabiliti e aggiornati regolarmente alla luce del progresso scientifico e tecnologico, tenendo conto in particolare degli sviluppi riguardanti l'armonizzazione a livello internazionale. È opportuno inoltre conferire all'Agenzia europea per i medicinali (di seguito «l'Agenzia») e agli Stati membri la competenza di formulare raccomandazioni sulla classificazione di variazioni non previste.
- (4) Occorre chiarire che determinate modifiche aventi il massimo impatto potenziale su qualità, sicurezza o efficacia dei medicinali richiedono una valutazione scientifica completa alla stregua delle valutazioni relative alle nuove domande di autorizzazione all'immissione sul mercato.
- (5) Al fine di ridurre ulteriormente il numero globale di procedure relative alle variazioni e di consentire alle autorità competenti di concentrarsi su quelle variazioni che hanno un impatto effettivo su qualità, sicurezza ed efficacia, è opportuno istituire un sistema di relazioni annuali relativamente ad alcune variazioni minori. Tali variazioni non richiedono alcuna approvazione preventiva e vanno notificate entro dodici mesi dall'attuazione. Altri tipi di variazioni minori per le quali è necessaria la notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato non sono tuttavia soggette al sistema di relazioni annuali.
- (6) Ogni variazione va presentata separatamente. In alcuni casi, tuttavia, deve essere consentito il raggruppamento di variazioni al fine di facilitare il riesame delle modifiche e di ridurre gli oneri amministrativi. Occorre autorizzare il raggruppamento delle variazioni dei termini di diverse autorizzazioni all'immissione in commercio di uno stesso titolare soltanto qualora tali autorizzazioni siano tutte interessate da un identico insieme di variazioni.
- (7) Allo scopo di evitare la duplicazione del lavoro nella valutazione delle variazioni dei termini di diverse autorizzazioni all'immissione in commercio, occorre istituire una procedura di condivisione del lavoro in base alla quale le variazioni siano esaminate da un'autorità scelta fra le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia per conto delle altre autorità interessate.
- (8) Occorre stabilire disposizioni in linea con quanto previsto dalle direttive 2001/82/CE e 2001/83/CE relativamente al ruolo dei gruppi di coordinamento istituiti a norma dell'articolo 31 della direttiva 2001/82/CE e dell'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE al fine di rafforzare la cooperazione fra Stati membri e di consentire la composizione delle controversie riguardanti la valutazione di determinate variazioni.
- (9) Il presente regolamento deve chiarire i casi in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è autorizzato ad attuare una determinata variazione, essendo tale chiarimento essenziale per gli operatori economici.

▼B

- (10) Occorre stabilire un periodo transitorio per dare a tutte le parti interessate, in particolare alle autorità e all'industria degli Stati membri, il tempo di adattarsi al nuovo quadro giuridico.
- (11) I provvedimenti di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano e del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI*Articolo 1***Oggetto e campo di applicazione****▼M1**

1. Il presente regolamento stabilisce disposizioni concernenti l'esame delle variazioni dei termini di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, della direttiva 2001/83/CE, della direttiva 2001/82/CE e della direttiva 87/22/CEE del Consiglio ⁽¹⁾.

▼B

2. Il presente regolamento non si applica per i trasferimenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio da un titolare (di seguito il «titolare») a un altro.

3. Il capo II si applica soltanto alle variazioni dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità della direttiva 87/22/CEE, del capo 4 della direttiva 2001/82/CE o del capo 4 della direttiva 2001/83/CE.

▼M1

3 *bis*. Il capo II *bis* si applica solo alle variazioni dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio meramente nazionali.

▼B

4. Il capo III si applica soltanto a variazioni dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 (di seguito «autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate»).

*Articolo 2***Definizioni**

In forza del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni.

▼M1

- 1) per «variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio» o «variazione» si intende una modifica:
- a) delle informazioni figuranti dall'articolo 12, paragrafo 3, dall'articolo 14 e nell'allegato I della direttiva 2001/82/CE, nell'articolo 8, paragrafo 3, e nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE, nell'articolo 6, paragrafo 2, e nell'articolo 31, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 o nell'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007;

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 38.

▼ M1

- b) dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano, compreso il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo connesse a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- c) dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario, compreso il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo connesse a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

▼ B

- 2) per «variazione minore di tipo IA» si intende una modifica avente soltanto un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- 3) per «variazione maggiore di tipo II» si intende una modifica che non costituisce un'estensione e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- 4) per «estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio» o «estensione» si intende una modifica di cui all'allegato I, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato;
- 5) per «variazione minore di tipo IB» si intende una modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione;
- 6) per «Stato membro interessato» si intende uno Stato membro la cui autorità competente ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio relativamente al medicinale in questione;
- 7) per «autorità pertinente» si intende:
 - a) l'autorità competente dello Stato membro interessato;
 - b) nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia;

▼ M1

- 8) per «provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza» si intende una modifica provvisoria dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito a nuove informazioni rilevanti per l'impiego sicuro del medicinale;
- 9) per «autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale» si intende un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro in conformità alla legislazione dell'Unione ma non secondo la procedura di mutuo riconoscimento reciproco o la procedura decentrata e che non sia stata oggetto di un'armonizzazione completa in seguito a una procedura di deferimento.

▼B*Articolo 3***Classificazione delle variazioni**

1. In relazione a qualsiasi variazione che non sia un'estensione si applica la classificazione di cui all'allegato II.

▼M1

2. Una variazione che non sia un'estensione e la cui classificazione sia indeterminata successivamente all'applicazione delle disposizioni del presente regolamento, tenendo conto degli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1, e, all'occorrenza, delle raccomandazioni a norma dell'articolo 5, è considerata automaticamente una variazione minore di tipo IB.

▼B

3. In deroga al paragrafo 2, una variazione che non sia un'estensione e la cui classificazione sia indeterminata successivamente all'applicazione delle disposizioni del presente regolamento è considerata una variazione maggiore di tipo II nei casi seguenti:

a) su richiesta del titolare, alla presentazione della variazione;

▼M1

b) qualora l'autorità competente dello Stato membro di riferimento di cui all'articolo 32 della direttiva 2001/82/CE e all'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE (di seguito «Stato membro di riferimento»), consultati gli altri Stati membri interessati o l'Agenzia, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, o l'autorità competente, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale, ritenga, in base alla valutazione della validità di una notifica conformemente all'articolo 9, paragrafo 1, all'articolo 13 *ter*, paragrafo 1, o all'articolo 15, paragrafo 1, e tenuto conto delle raccomandazioni fornite a norma dell'articolo 5, che la variazione possa avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione.

*Articolo 4***Orientamenti**

1. La Commissione, previa consultazione degli Stati membri e dell'Agenzia, elabora orientamenti sui particolari relativi alle diverse categorie di variazioni, sull'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II *bis*, III e IV del presente regolamento, nonché sulla documentazione da presentare conformemente a tali procedure.

2. Gli orientamenti di cui al paragrafo 1 sono regolarmente aggiornati.

▼B*Articolo 5***Raccomandazioni riguardo alle variazioni non previste****▼M1**

1. Prima della presentazione di una variazione la cui classificazione non è prevista dal presente regolamento, il titolare può chiedere di formulare una raccomandazione in merito alla classificazione della variazione:

a) all'Agenzia, se la variazione si riferisce a un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a norma del regolamento (CE) n. 726/2004;

▼ M1

- b) all'autorità competente dello Stato membro interessato, se la variazione si riferisce a un'autorizzazione all'immissione in commercio meramente nazionale;
- c) all'autorità competente dello Stato membro di riferimento, negli altri casi.

La raccomandazione di cui al primo comma è coerente con gli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1. Essa è formulata entro 45 giorni dal ricevimento della richiesta e trasmessa al titolare, all'Agenzia e al gruppo di coordinamento di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/82/CE o all'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE.

Il periodo di 45 giorni di cui al secondo comma può essere esteso di 25 giorni se l'autorità pertinente ritiene necessario consultare il gruppo di coordinamento.

1 bis. Prima dell'esame di una variazione la cui classificazione non è prevista dal presente regolamento, l'autorità competente di uno Stato membro può chiedere al gruppo di coordinamento di formulare una raccomandazione in merito alla classificazione della variazione.

La raccomandazione di cui al primo comma è coerente con gli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1. Essa è formulata entro 45 giorni dal ricevimento della domanda ed è trasmessa al titolare, all'Agenzia e alle autorità competenti di tutti gli Stati membri.

▼ B

- 2. L'Agenzia e i due gruppi di coordinamento di cui al paragrafo 1 cooperano al fine di garantire la coerenza delle raccomandazioni formulate in conformità del medesimo paragrafo e pubblicano tali raccomandazioni dopo aver eliminato tutte le informazioni di natura commerciale riservata.

*Articolo 6***Variazioni che comportano la revisione delle informazioni inerenti al prodotto**

Qualora una variazione comporti necessariamente la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo, tale revisione è considerata parte della variazione.

▼ M1*Articolo 7***Raggruppamento di variazioni**

- 1. Qualora siano notificate o richieste diverse variazioni, per ogni variazione richiesta è presentata una notifica o una domanda separata, in conformità ai capi II, III o all'articolo 19, secondo i casi.
- 2. In deroga al paragrafo 1:
 - a) se le stesse variazioni minori di tipo IA dei termini di una o più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare sono notificate contemporaneamente alla stessa autorità pertinente, queste variazioni possono essere incluse tutte in un'unica notifica, in conformità agli articoli 8 o 14;

▼ M1

- b) se diverse variazioni dei termini della stessa autorizzazione all'immissione in commercio sono presentate contemporaneamente, queste variazioni possono essere oggetto di una presentazione unica, a condizione che rientrino tra i casi indicati nell'allegato III;
- c) se diverse variazioni dei termini di una stessa autorizzazione all'immissione in commercio sono presentate contemporaneamente e non rientrano tra i casi indicati nell'allegato III, queste variazioni possono essere oggetto di una presentazione unica, a condizione che l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, in consultazione con le autorità competenti degli Stati membri interessati o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, con l'Agenzia, accetti tale presentazione.

La presentazione di cui alle lettere b) e c) è effettuata contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti mediante:

- i) un'unica notifica in conformità agli articoli 9 o 15, se almeno una delle variazioni è una variazione minore di tipo IB e le altre variazioni sono variazioni minori;
- ii) un'unica domanda in conformità agli articoli 10 o 16, se almeno una delle variazioni è una variazione maggiore di tipo II e nessuna delle variazioni è un'estensione;
- iii) un'unica domanda in conformità all'articolo 19, se almeno una delle variazioni è un'estensione.

▼ B

CAPO II

VARIAZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATE IN CONFORMITÀ DELLA DIRETTIVA 87/22/CEE, DEL CAPO 4 DELLA DIRETTIVA 2001/82/CE O DEL CAPO 4 DELLA DIRETTIVA 2001/83/CE

*Articolo 8***Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IA**

1. Laddove sia apportata una variazione minore di tipo IA, il titolare presenta contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV. Tale notifica è presentata entro i dodici mesi successivi all'attuazione della variazione.

Tuttavia la notifica è presentata immediatamente dopo l'attuazione della variazione nel caso di variazioni minori che necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo permanente del medicinale interessato.

2. Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 11.

*Articolo 9***Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IB**

1. Il titolare presenta contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

▼ B

Se la notifica soddisfa i requisiti del primo comma, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, consultati gli altri Stati membri interessati, conferma il ricevimento di una notifica valida.

2. Se entro 30 giorni dalla conferma del ricevimento di una notifica valida l'autorità competente dello Stato membro di riferimento non ha inviato al titolare un parere negativo, la variazione notificata si ritiene approvata da tutte le autorità pertinenti.

Qualora la notifica sia accolta dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 11.

3. Qualora l'autorità competente dello Stato membro di riferimento ritenga che non sia possibile accettare la notifica, essa informa il titolare che ha presentato la notifica e le altre autorità pertinenti, motivando il proprio parere negativo.

Entro 30 giorni dal ricevimento del parere negativo il titolare può presentare a tutte le autorità pertinenti una notifica modificata in modo da tenere debito conto degli elementi indicati nel parere.

Se il titolare non modifica la notifica conformemente al secondo comma, la richiesta si considera respinta da tutte le autorità pertinenti e si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 11.

4. Laddove sia presentata una notifica modificata, entro 30 giorni dal ricevimento della medesima l'autorità competente dello Stato membro di riferimento la esamina e si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 11.

▼ M1

5. Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo IB è presentata in un raggruppamento comprendente una variazione di tipo II e non contiene un'estensione. In tal caso si applica la procedura di approvazione preventiva di cui all'articolo 10.

Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo IB è presentata in un raggruppamento comprendente un'estensione. In tal caso si applica la procedura di cui all'articolo 19.

▼ B*Articolo 10***Procedura di «approvazione preventiva» delle variazioni maggiori di tipo II**

1. Il titolare presenta contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

Se la domanda soddisfa i requisiti di cui al primo comma, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento conferma il ricevimento di una domanda valida e informa il titolare e le altre autorità pertinenti dell'avvio della procedura a far data da tale conferma.

2. Entro 60 giorni dalla conferma del ricevimento di una domanda valida, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento redige una relazione di valutazione e una decisione relativa alla richiesta da trasmettere alle altre autorità pertinenti.

▼ M1

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni indicate nella parte 1 dell'allegato V o per i raggruppamenti di variazioni, di cui all'articolo 7, paragrafo 2, lettera c).

▼B

Il periodo di cui al primo comma è di 90 giorni per le variazioni elencate nella parte 2 dell'allegato V.

3. Entro il periodo di cui al paragrafo 2, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può richiedere al titolare di presentare informazioni supplementari entro un limite di tempo stabilito dall'autorità stessa. In questo caso:

- a) l'autorità competente dello Stato membro di riferimento informa le altre autorità competenti interessate della sua richiesta di informazioni supplementari;
- b) la procedura è sospesa fino a quando non vengono fornite le informazioni supplementari richieste;
- c) l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può prorogare il periodo di cui al paragrafo 2.

4. Fatto salvo l'articolo 13 ed entro 30 giorni dalla data di ricevimento della decisione e della relazione di valutazione di cui al paragrafo 2, le autorità pertinenti riconoscono la decisione e informano al riguardo le autorità competenti dello Stato membro di riferimento.

Qualora, entro il periodo di cui al primo comma, un'autorità pertinente non abbia espresso il proprio disaccordo conformemente all'articolo 13, la decisione si considera riconosciuta da parte dell'autorità pertinente.

5. Laddove la decisione di cui al paragrafo 2 sia riconosciuta da tutte le autorità pertinenti conformemente al paragrafo 4, si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 11.

▼M1

6. Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo II è presentata in un raggruppamento comprendente un'estensione. In tal caso si applica la procedura di cui all'articolo 19.

▼B*Articolo 11***Provvedimenti per la chiusura delle procedure di cui agli articoli da 8 a 10**

1. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento adotta i seguenti provvedimenti:

- a) informa il titolare e le altre autorità pertinenti circa l'accettazione o il rifiuto della variazione;
- b) se una variazione è respinta, informa il titolare e le altre autorità pertinenti delle motivazioni del rifiuto;
- c) comunica al titolare e alle altre autorità pertinenti se la variazione impone modifiche della decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente articolo, ogni autorità pertinente modifica, se del caso ed entro i termini di cui all'articolo 23, paragrafo 1, la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione che è stata accettata.

*Articolo 12***Vaccini antinfluenzali per uso umano****▼M1**

1. In deroga all'articolo 10, la procedura di cui ai paragrafi da 2 a 5 si applica per l'esame di variazioni riguardanti modifiche apportate annualmente alla sostanza attiva per l'adeguamento dei vaccini antinfluenzali per uso umano.

▼B

2. Il titolare presenta contemporaneamente a tutte le autorità pertinenti una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

Se la domanda soddisfa i requisiti di cui al primo comma, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento conferma il ricevimento di una notifica valida e informa il titolare e le altre autorità pertinenti dell'avvio della procedura a far data dalla conferma.

▼M1

3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento valuta la domanda presentata. Se lo ritiene necessario, può chiedere al titolare dati supplementari per completare la sua valutazione.

4. L'autorità competente prepara una decisione e una relazione di valutazione entro 45 giorni dal ricevimento di una domanda valida.

Il periodo di 45 giorni di cui al primo comma è sospeso dal momento della richiesta di dati supplementari di cui al paragrafo 3 fino al momento in cui tali dati sono forniti.

5. Entro 12 giorni dal ricevimento della decisione e della relazione di valutazione dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento, le autorità pertinenti adottano una decisione e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento e il titolare.

▼B*Articolo 13***Gruppo di coordinamento e arbitro**

1. Qualora non sia possibile il riconoscimento di una decisione in conformità dell'articolo 10, paragrafo 4, o l'approvazione di un parere in conformità dell'articolo 20, paragrafo 8, lettera b) a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica nel caso di un prodotto medicinale per uso umano, o di un rischio potenziale grave per la salute umana, per la salute animale o per l'ambiente nel caso di un medicinale per uso veterinario, un'autorità pertinente richiede che la questione controversa sia sottoposta senza indugio al gruppo di coordinamento.

La parte in disaccordo fornisce una dichiarazione dettagliata degli elementi che motivano la propria posizione a tutti gli Stati membri interessati e al richiedente.

2. In caso di questione controversa di cui al paragrafo 1 si applica l'articolo 33, paragrafi 3, 4 e 5 della direttiva 2001/82/CE o l'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5 della direttiva 2001/83/CE.

CAPO III

VARIAZIONI DI AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CENTRALIZZATE*Articolo 14***Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IA**

1. Laddove sia apportata una variazione minore di tipo IA, il titolare presenta all'Agenzia una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV. Tale notifica è presentata entro i dodici mesi successivi all'attuazione della variazione.

▼B

Tuttavia la notifica è presentata immediatamente dopo l'attuazione della variazione nel caso di variazioni minori che necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato.

2. Entro 30 giorni dal ricevimento della notifica si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 17.

*Articolo 15***Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IB**

1. Il titolare presenta all'Agenzia una notifica contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

Se la notifica soddisfa i requisiti del primo comma, l'Agenzia conferma il ricevimento di una notifica valida.

2. Se entro 30 giorni dalla conferma del ricevimento di una notifica valida l'Agenzia non ha inviato al titolare un parere negativo, si ritiene che il suo parere sia favorevole.

In caso di parere favorevole da parte dell'Agenzia relativamente alla notifica si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 17.

3. Qualora l'Agenzia sia del parere che la notifica non possa essere accettata, ne informa il titolare comunicando le motivazioni alla base del proprio parere negativo.

Entro 30 giorni dal ricevimento del parere negativo il titolare può presentare all'Agenzia una notifica modificata in modo da tenere debito conto degli elementi indicati nel parere.

▼M1

Se il titolare non modifica la notifica in conformità al secondo comma, essa è considerata respinta.

▼B

4. Qualora sia presentata una notifica modificata, entro 30 giorni dal ricevimento della medesima l'Agenzia la esamina e si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 17.

▼M1

5. Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo IB è presentata in un raggruppamento che comprende una variazione di tipo II e non contiene un'estensione. In tal caso si applica la procedura di approvazione preventiva di cui all'articolo 16.

Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo IB è presentata in un raggruppamento comprendente un'estensione. In tal caso si applica la procedura di cui all'articolo 19.

▼B*Articolo 16***Procedura di «approvazione preventiva» delle variazioni maggiori di tipo II**

1. Il titolare presenta all'Agenzia una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

Se la domanda soddisfa i requisiti del primo comma, l'Agenzia conferma il ricevimento di una domanda valida.

▼ B

2. L'Agenzia formula un parere sulla domanda valida di cui al paragrafo 1 entro 60 giorni dal ricevimento della medesima.

▼ M1

L'Agenzia può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza della questione o estenderlo a 90 giorni per le variazioni indicate nell'allegato V, parte 1, o per i raggruppamenti di variazioni, in conformità all'articolo 7, paragrafo 2, lettera c).

▼ B

Il periodo di cui al primo comma è di 90 giorni per le variazioni elencate nella parte 2 dell'allegato V.

3. Entro il termine di cui al paragrafo 2 l'Agenzia può richiedere al titolare di fornire informazioni supplementari entro un limite di tempo stabilito dall'Agenzia stessa. La procedura è sospesa fino a quando non siano fornite le informazioni supplementari richieste. In tal caso l'Agenzia può prorogare il periodo di cui al paragrafo 2.

4. Al parere relativo alla domanda valida si applicano l'articolo 9, paragrafi 1 e 2 e l'articolo 34, paragrafi 1 e 2 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Entro 15 giorni dall'adozione del parere finale relativo alla domanda valida si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 17.

▼ M1

5. Il presente articolo non si applica quando una domanda di variazione di tipo II è presentata in un raggruppamento comprendente un'estensione. In tal caso si applica la procedura di cui all'articolo 19.

*Articolo 17***Provvedimenti di chiusura delle procedure di cui agli articoli da 14 a 16**

1. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente articolo, l'Agenzia adotta i seguenti provvedimenti:

- a) informa il titolare del risultato della valutazione;
- b) se la variazione è respinta, informa il titolare dei motivi del rifiuto;
- c) se il risultato della valutazione è favorevole e la variazione incide sui termini della decisione della Commissione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia trasmette alla Commissione il suo parere, i motivi del parere e le versioni rivedute dei documenti di cui all'articolo 9, paragrafo 4, o all'articolo 34, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004, secondo i casi.

2. Nei casi indicati al paragrafo 1, lettera c), la Commissione, tenendo conto del parere dell'Agenzia ed entro i termini previsti all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, modifica se necessario la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il registro comunitario dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, e all'articolo 38, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, è aggiornato di conseguenza.

▼B*Articolo 18***Vaccini antinfluenzali per uso umano****▼M1**

1. In deroga all'articolo 16, la procedura di cui ai paragrafi da 2 a 6 si applica per l'esame delle variazioni riguardanti le modifiche apportate annualmente al principio attivo ai fini dell'aggiornamento dei vaccini antinfluenzali per uso umano.

▼B

2. Il titolare presenta all'Agenzia una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

Se la domanda soddisfa i requisiti di cui al primo comma, l'Agenzia conferma il ricevimento di una domanda valida e informa il titolare dell'avvio della procedura a far data da tale conferma.

▼M1

3. L'Agenzia valuta la domanda presentata. Se lo ritiene necessario, essa può chiedere dati supplementari per completare la sua valutazione.

4. Entro 55 giorni dal ricevimento di una domanda valida, l'Agenzia adotta un parere al riguardo, che trasmette al richiedente. Se il parere è favorevole, l'Agenzia lo trasmette anche alla Commissione, insieme ai motivi del parere e alle versioni rivedute dei documenti indicati nell'articolo 9, paragrafo 4, del regolamento (CE) n. 726/2004.

5. Il periodo di 55 giorni di cui al paragrafo 4 è sospeso dal momento della richiesta di dati supplementari di cui al paragrafo 3 fino al momento in cui tali dati sono forniti.

6. Tenendo conto del parere favorevole dell'Agenzia, la Commissione modifica se necessario la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il registro comunitario dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 è aggiornato di conseguenza.

▼B

CAPO IV

SEZIONE 1

Procedure speciali*Articolo 19***Estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. Una domanda di estensione di un'autorizzazione all'immissione in commercio è valutata conformemente alla stessa procedura applicata alla relativa autorizzazione all'immissione in commercio iniziale.

2. Un'estensione è concessa tramite un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in conformità della stessa procedura applicata per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o è inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.



Articolo 20

Procedura di condivisione del lavoro

1. In deroga all'articolo 7, paragrafo 1 e agli articoli 9, 10, 15 e 16, qualora una variazione minore di tipo IB, una variazione maggiore di tipo II o un raggruppamento di variazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, lettera b) non contenente estensioni si riferisca a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti allo stesso titolare, il titolare di tali autorizzazioni può seguire la procedura di cui ai paragrafi da 3 a 9 del presente articolo.

2. Ai fini dei paragrafi da 3 a 9, per «autorità di riferimento» si intende una delle seguenti:

- a) l'Agenzia, qualora almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1 sia un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata;
- b) l'autorità competente di uno Stato membro interessato scelto dal gruppo di coordinamento tenendo conto di una raccomandazione del titolare, negli altri casi.

3. Il titolare presenta a tutte le autorità pertinenti una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV e l'indicazione dell'autorità di riferimento che raccomanda.

Se la domanda soddisfa i requisiti del primo comma, il gruppo di coordinamento sceglie un'autorità di riferimento, la quale conferma il ricevimento di una domanda valida.

Qualora l'autorità di riferimento scelta sia l'autorità competente di uno Stato membro che non ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio relativa a tutti i medicinali interessati dalla domanda, il gruppo di coordinamento può richiedere che un'altra autorità pertinente assista l'autorità di riferimento nella valutazione della domanda.

4. L'autorità di riferimento formula un parere sulla domanda valida di cui al paragrafo 3 entro uno dei termini seguenti:

- a) un periodo di 60 giorni dalla conferma del ricevimento di una domanda valida, nel caso di variazioni minori di tipo IB o di variazioni maggiori di tipo II;
- b) un periodo di 90 giorni dalla conferma del ricevimento di una domanda valida, nel caso di variazioni di cui alla parte 2 dell'allegato V.

5. L'autorità di riferimento può ridurre il periodo di cui al paragrafo 4, lettera a), in funzione dell'urgenza o estenderlo a 90 giorni per le variazioni di cui alla parte 1 dell'allegato V.

6. Entro il termine di cui al paragrafo 4, l'autorità di riferimento può richiedere al titolare di fornire informazioni supplementari, entro un limite di tempo stabilito dall'autorità di riferimento stessa. In questo caso:

- a) l'autorità di riferimento informa le altre autorità pertinenti della sua richiesta di informazioni supplementari;
- b) la procedura è sospesa fino a quando non vengono fornite le informazioni supplementari richieste;
- c) l'autorità di riferimento può prorogare il periodo di cui al paragrafo 4, lettera a).

▼B

7. Nel caso in cui l'autorità di riferimento sia l'Agenzia, al parere relativo a una domanda valida di cui al paragrafo 4 si applicano l'articolo 9, paragrafi 1, 2 e 3 e l'articolo 34, paragrafi 1, 2 e 3 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Qualora il parere relativo a una domanda valida sia favorevole:

- a) entro 30 giorni dal ricevimento del parere definitivo e in base a una proposta dell'Agenzia la Commissione modifica, se del caso, l'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata e aggiorna di conseguenza il registro comunitario dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, e all'articolo 38, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) entro 30 giorni dal ricevimento del parere definitivo dell'Agenzia gli Stati membri interessati approvano tale parere definitivo, informano l'Agenzia e se del caso modificano di conseguenza le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, ad eccezione del caso in cui entro i 30 giorni successivi al ricevimento del parere finale sia avviata una procedura di rinvio conformemente all'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE o all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

8. Nel caso in cui l'autorità di riferimento sia l'autorità competente di uno Stato membro:

- a) trasmette il proprio parere relativo alla domanda valida al titolare e a tutte le autorità pertinenti;
- b) fatto salvo l'articolo 13 ed entro 30 giorni dal ricevimento del parere, le autorità pertinenti approvano detto parere, informano l'autorità di riferimento e modificano di conseguenza le relative autorizzazioni all'immissione in commercio.

9. Su richiesta dell'autorità di riferimento, lo Stato membro interessato fornisce informazioni sulle autorizzazioni all'immissione in commercio sulle quali incide la variazione allo scopo di verificare la validità della domanda e di formulare il parere relativo all'applicazione valida.

Articolo 21

Pandemia influenzale umana

▼M1

1. In deroga ai capi I, II, II *bis* e III, se una pandemia influenzale umana è debitamente riconosciuta dall'Organizzazione mondiale della sanità o dall'Unione nel quadro della decisione 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾, le autorità pertinenti o, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione possono, in via eccezionale e provvisoria, accettare la variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di vaccini antinfluenzali per uso umano in assenza di alcuni dati clinici e non.

▼B

2. Se una variazione è approvata a norma del paragrafo 1, il titolare presenta i dati clinici e non clinici mancanti entro un termine stabilito dall'autorità pertinente.

⁽¹⁾ GU L 268 del 3.10.1998, pag. 1.

▼B*Articolo 22***Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza****▼M1**

1. Se, nel caso di un rischio per la salute pubblica presentato da un medicinale per uso umano o di un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente presentata da un medicinale per uso veterinario il titolare adotta di propria iniziativa provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza, ne informa al più presto tutte le autorità pertinenti e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia.

Se l'autorità pertinente o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia, non sollevano obiezioni entro 24 ore dal ricevimento dell'informazione, i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza si considerano accettati.

▼B

2. Qualora si presenti un rischio per la salute pubblica nel caso di un medicinale per uso umano, o per la salute umana, per la salute animale o per l'ambiente nel caso di un medicinale per uso veterinario, le autorità pertinenti o, relativamente alle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione possono imporre al titolare provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza.

3. Qualora il titolare adotti un provvedimento restrittivo urgente o questo venga imposto da un'autorità pertinente o dalla Commissione, il titolare presenta la relativa domanda di variazione entro 15 giorni dall'entrata in vigore di detto provvedimento.

*SEZIONE 2****Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e attuazione****Articolo 23***Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

1. La decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata conseguentemente alle procedure di cui ai capi II e III:

- a) entro trenta giorni dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c), laddove la variazione in questione comporti un'estensione di sei mesi del periodo di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2 del regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio⁽¹⁾, in conformità dell'articolo 36 del regolamento (CE) n. 1901/2006;
- b) entro due mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c) per i casi di variazioni maggiori di tipo II e di variazioni minori di tipo IA che non necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato;
- c) entro 6 mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c) in tutti gli altri casi.

⁽¹⁾ GU L 182 del 2.7.1992, pag. 1.

▼ M1

1 *bis*. Le modifiche alla decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio risultanti dalle procedure di cui al capo III sono apportate:

- a) entro due mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 17, paragrafo 1, lettera c), per le seguenti variazioni:
 - i) variazioni riguardanti l'aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o la modifica di un'indicazione esistente;
 - ii) variazioni riguardanti l'aggiunta di una nuova controindicazione;
 - iii) variazioni riguardanti un cambiamento della posologia;
 - iv) variazioni riguardanti l'aggiunta di una specie non destinata alla produzione alimentare o la modifica di una specie esistente per i medicinali veterinari;
 - v) variazioni riguardanti la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, ceppo, antigene o una combinazione di sierotipi, ceppi o antigeni per un vaccino veterinario;
 - vi) variazioni riguardanti le modifiche del principio attivo di un vaccino antinfluenzale stagionale per uso umano, pre pandemico o pandemico;
 - vii) variazioni riguardanti le modifiche del periodo di sospensione per un medicinale veterinario;
 - viii) altre variazioni di tipo II intese ad apportare modifiche alla decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovute a una significativa preoccupazione per la salute pubblica o degli animali o per l'ambiente nel caso di medicinali veterinari.

- b) entro dodici mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 17, paragrafo 1, lettera c), negli altri casi.

L'Agenzia stabilisce le variazioni di cui alla lettera a), punto viii), spiegandone i motivi.

▼ B

2. Qualora la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia modificata conseguentemente a una delle procedure di cui ai capi II, III, e IV, l'autorità pertinente o, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione notifica senza indugio la decisione modificata al titolare.

▼ M1*Articolo 23 bis*

La dichiarazione indicante la conformità al piano d'indagine pediatrica approvato e completato di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006 è inclusa nel fascicolo tecnico dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'autorità pertinente fornisce al titolare una conferma dell'inclusione della dichiarazione nel fascicolo tecnico entro i 30 giorni seguenti la conclusione della relativa valutazione.

*Articolo 24***Attuazione delle variazioni**

1. Le variazioni minori di tipo IA possono essere attuate in qualsiasi momento prima del completamento delle procedure di cui agli articoli 8, 13 *bis* e 14.

▼ **M1**

Se una notifica riguardante una o diverse variazioni minori di tipo IA viene respinta, il titolare cessa l'applicazione delle variazioni in questione immediatamente dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), all'articolo 13 *sexies*, lettera a) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera a).

2. Le variazioni minori di tipo IB possono essere attuate solo nei seguenti casi:

- a) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo II, dopo che l'autorità competente dello Stato membro di riferimento abbia informato il titolare di aver accettato la notifica in conformità dell'articolo 9 o dopo che la notifica sia stata considerata accettata in conformità all'articolo 9, paragrafo 2;
- b) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo II *bis*, dopo che l'autorità pertinente abbia informato il titolare di aver accettato la notifica in conformità all'articolo 13 *ter* o dopo che la notifica sia stata considerata accettata in conformità all'articolo 13 *ter*, paragrafo 2;
- c) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo III, dopo che l'Agenzia abbia informato il titolare che il suo parere di cui all'articolo 15 è favorevole o dopo che il parere sia stato considerato favorevole in conformità all'articolo 15, paragrafo 2;
- d) per le variazioni presentate conformemente alla procedura di cui all'articolo 20, dopo che l'autorità di riferimento abbia informato il titolare che il suo parere è favorevole.

3. Le variazioni maggiori di tipo II possono essere attuate solo nei seguenti casi:

- a) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo II, 30 giorni dopo che l'autorità competente dello Stato membro di riferimento abbia informato il titolare di aver accettato la variazione in conformità all'articolo 10, a condizione che i documenti necessari alla modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano stati forniti allo Stato membro interessato. Qualora sia stata avviata una procedura di arbitrato in conformità all'articolo 13, il titolare non attua la variazione finché tale procedura non abbia concluso che la variazione è accettata;
- b) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo II *bis*, dopo che l'autorità competente abbia informato il titolare di aver accettato la variazione in conformità all'articolo 13 *quater*;
- c) per le variazioni presentate conformemente alle procedure di cui al capo III, dopo che l'Agenzia abbia informato il titolare che il suo parere di cui all'articolo 16 è favorevole, se la variazione non è fra quelle indicate all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, lettera a).

Le variazioni di cui all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, lettera a), possono essere attuate solo dopo che la Commissione abbia modificato la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ne abbia informato il titolare;

- d) per le variazioni presentate conformemente alla procedura di cui all'articolo 20, 30 giorni dopo che l'autorità di riferimento abbia informato il titolare che il suo parere è favorevole, a condizione che i documenti necessari alla modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano stati forniti allo Stato membro interessato; se non è stata avviata una procedura di arbitrato in conformità all'articolo 13 o se la procedura non riguarda una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, lettera a).

▼ M1

Se è stata avviata una procedura di arbitrato in conformità all'articolo 13 e se la procedura di condivisione del lavoro riguarda una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 23, paragrafo 1 *bis*, lettera a), il titolare non attua la variazione finché la procedura di arbitrato non abbia concluso che la variazione è accettata o finché non sia stata adottata la decisione della Commissione relativa alla decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Un'estensione può essere attuata solo dopo che l'autorità pertinente o, nel caso di estensioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione abbiano modificato la decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ne abbia informato il titolare.

5. I provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza e le variazioni che sono in relazione a questioni di sicurezza sono attuate entro un termine concordato dal titolare e dall'autorità pertinente e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, dall'Agenzia.

In deroga al primo comma, i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza e le variazioni che sono in relazione a questioni di sicurezza riguardanti autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del capo 4 della direttiva 2001/82/CE o del capo 4 della direttiva 2001/83/CE sono attuate entro un termine concordato dal titolare e dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, in consultazione con le altre autorità pertinenti.

▼ B

CAPO V

DISPOSIZIONI FINALI*Articolo 25***Controllo continuo**

Qualora richiesto da un'autorità pertinente, il titolare fornisce senza indugio tutte le informazioni relative all'attuazione di una determinata variazione.

*Articolo 26***Riesame**

Entro due anni dalla data di cui all'articolo 28, secondo comma, i servizi della Commissione valutano l'applicazione del presente regolamento per quanto riguarda la classificazione delle variazioni, in vista della proposta delle modifiche eventualmente necessarie ad adeguare gli allegati I, II e V al progresso scientifico e tecnico.

*Articolo 27***Abrogazione e disposizione transitoria**

1. I regolamenti (CE) n. 1084/2003 e (CE) n. 1085/2003 sono abrogati.

I riferimenti ai regolamenti abrogati si intendono fatti al presente regolamento.

2. In deroga al paragrafo 1, il regolamento (CE) n. 1084/2003 e il regolamento (CE) n. 1085/2003 continuano a essere d'applicazione per le notifiche valide o per le domande di variazioni pendenti alla data di cui al secondo comma dell'articolo 28.

▼B

Articolo 28

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 1° gennaio 2010.

In deroga al secondo comma le raccomandazioni riguardanti variazioni non previste di cui all'articolo 5 possono essere richieste, formulate e pubblicate a partire dalla data di entrata in vigore di cui al primo comma.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

*ALLEGATO I***Estensioni di autorizzazioni all'immissione in commercio**

1. Modifiche dei principi attivi:
 - a) sostituzione di un principio attivo con un derivato o un complesso diverso a base di sali o esteri (con la stessa azione terapeutica), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
 - b) sostituzione di una miscela con un isomero diverso, una diversa miscela di isomeri o un isomero isolato (ad es. di una miscela racemica con un unico enantiomero), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
 - c) sostituzione di una sostanza biologica attiva con una struttura molecolare leggermente differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse, ad eccezione di:
 - modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana,
 - sostituzione o aggiunta di un sierotipo, ceppo, antigene o una combinazione di sierotipi, ceppi o antigeni per un vaccino veterinario contro l'influenza aviaria, l'afta epizootica o la febbre catarrale degli ovini,
 - sostituzione di un ceppo per un vaccino veterinario contro l'influenza equina;
 - d) modifica del vettore utilizzato per produrre l'antigene o il materiale di origine, ivi compresa una banca di cellule di fonte differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
 - e) un nuovo meccanismo legante o di accoppiamento per i radiofarmaci, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
 - f) modifica del solvente di estrazione o del rapporto tra medicinale a base di erbe e preparato medicinale a base di erbe, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.
2. Modifica relativa al dosaggio, alla forma farmaceutica e alla via di somministrazione:
 - a) modifica della biodisponibilità;
 - b) modifica della farmacocinetica, ad esempio cambiamento della velocità di rilascio;
 - c) modifica o aggiunta di un nuovo dosaggio;
 - d) modifica o aggiunta di una nuova forma farmaceutica;
 - e) modifica o aggiunta di una nuova via di somministrazione ⁽¹⁾.
3. Altre modifiche specifiche per i medicinali veterinari destinati ad animali da produzione alimentare: modifica o aggiunta delle specie cui è destinato il medicinale.

⁽¹⁾ Per la somministrazione parenterale è necessario distinguere tra intraarteriosa, endovenosa, intramuscolare, subcutanea e altre vie di somministrazione. Per la somministrazione a volatili, le vie respiratorie, orali e oculari (nebulizzazione) utilizzate per la vaccinazione sono considerate vie di somministrazione equivalenti.

*ALLEGATO II***Classificazione delle variazioni**

1. Le seguenti variazioni sono classificate come variazioni minori di tipo IA:
 - a) le variazioni di natura puramente amministrativa relative all'identità e al recapito:
 - del titolare,
 - del fabbricante o del fornitore di qualsiasi materia prima, reagente, sostanza intermedia, principio attivo utilizzati nel processo di fabbricazione o per il prodotto finito;
 - b) le variazioni relative alla soppressione di qualsiasi sito di produzione (principio attivo, prodotto intermedio o finito, imballaggio, produttore responsabile del rilascio dei lotti, sito in cui viene effettuato il controllo dei lotti);
 - c) le variazioni relative a modifiche minori apportate a un metodo di prova fisico-chimico riconosciuto, qualora il metodo aggiornato si dimostri almeno equivalente al precedente metodo di prova, siano stati condotti appropriati studi di validazione in base ai quali il metodo di prova aggiornato risulti almeno equivalente al precedente;
 - d) le variazioni relative a modifiche delle specifiche del principio attivo o di un eccipiente ai fini di un aggiornamento della monografia specifica della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro, qualora la modifica sia apportata esclusivamente per ottemperare alla farmacopea e le specifiche delle proprietà inerenti al prodotto restino invariate;
 - e) le variazioni relative alle modifiche del materiale per il confezionamento non in contatto con il prodotto finito, che non incidono sulla somministrazione, sull'impiego, sulla sicurezza o sulla stabilità del medicinale;
 - f) le variazioni relative all'inasprimento dei limiti delle specifiche, qualora la modifica non sia una conseguenza di un impegno preso nelle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche e non sia il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione.
2. Le seguenti variazioni sono classificate come variazioni maggiori di tipo II:
 - a) le variazioni relative all'aggiunta di un'indicazione terapeutica o alla modifica di un'indicazione esistente;
 - b) le variazioni relative a modifiche rilevanti apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto dovute in particolare a nuovi dati clinici o preclinici o in tema di qualità o di farmacovigilanza;
 - c) le variazioni relative alle modifiche che esulano dalle specifiche, dai limiti o dai criteri di accettazione approvati;
 - d) le variazioni relative a modifiche sostanziali del processo di produzione, della formulazione, delle specifiche o del profilo di impurezza del principio attivo o del medicinale finito che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale;
 - e) le variazioni relative a modifiche del processo o dei siti di produzione della sostanza attiva di un medicinale biologico;

▼B

- f) le variazioni relative all'adozione di nuovi parametri di processo o alla proroga di parametri approvati, qualora i parametri di processo siano stati definiti in conformità dei principali orientamenti scientifici a livello europeo e internazionale;
- g) le variazioni riguardanti la modifica o l'aggiunta di specie di destinazione non interessate dalla produzione di alimenti;
- h) le variazioni riguardanti la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, ceppo, antigene o una combinazione di sierotipi, ceppi o antigeni per un vaccino veterinario contro l'influenza aviaria, l'afta epizootica o la febbre catarrale degli ovini;
- i) le variazioni riguardanti la sostituzione di un ceppo per un vaccino veterinario contro l'influenza equina;
- j) le variazioni riguardanti le modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, prepandemico o pandemico contro l'influenza umana;
- k) le variazioni riguardanti le modifiche del periodo di attesa relativo a un medicinale veterinario.

*ALLEGATO III***Casi che prevedono il raggruppamento delle variazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, lettera b)**

1. All'interno del raggruppamento, una variazione è costituita da un'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
2. All'interno del raggruppamento, una variazione è costituita da una variazione maggiore di tipo II; tutte le altre variazioni del raggruppamento sono variazioni conseguenti a detta variazione maggiore di tipo II.
3. All'interno del raggruppamento, una variazione è costituita da una variazione minore di tipo IB; tutte le altre variazioni del raggruppamento sono variazioni minori conseguenti a detta variazione minore di tipo IB.
4. Tutte le variazioni del raggruppamento si riferiscono esclusivamente a modifiche di natura amministrativa apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo.
5. Tutte le variazioni del raggruppamento corrispondono a modifiche del master file del principio attivo, del master file dell'antigene del vaccino o del master file del plasma.
6. Tutte le variazioni del raggruppamento si riferiscono a un progetto inteso a migliorare il processo di produzione e la qualità del medicinale in questione o il suo principio attivo o i suoi principi attivi.
7. Tutte le variazioni del raggruppamento sono costituite da modifiche che incidono sulla qualità del vaccino antinfluenzale per uso umano.
8. Tutte le variazioni del raggruppamento sono costituite da modifiche del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere ia) e n) della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 12, paragrafo 3, lettere k) e o) della direttiva 2001/82/CE.
9. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti a un determinato provvedimento restrittivo urgente e presentate in conformità dell'articolo 22.
10. Tutte le variazioni del raggruppamento si riferiscono alla realizzazione dell'etichettatura di una determinata categoria.
11. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti alla valutazione di una determinata relazione di aggiornamento periodico sulla sicurezza.
12. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti a un determinato studio successivo all'autorizzazione condotto con la supervisione del titolare.
13. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti a un obbligo specifico ottemperato a norma dell'articolo 14, paragrafo 7, del regolamento (CE) n. 726/2004.
14. Tutte le variazioni del raggruppamento sono conseguenti a una procedura specifica o a una condizione espletata a norma dell'articolo 14, paragrafo 8, o dell'articolo 39, paragrafo 7, del regolamento (CE) n. 726/2004, dell'articolo 22 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 26, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

*ALLEGATO IV***Elementi da presentare**

1. Un elenco di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate dalla notifica o dalla domanda.
2. Una descrizione di tutte le variazioni presentate che comprenda:
 - a) nel caso di variazioni minori di tipo IA, la data di attuazione relativa a ogni variazione descritta;
 - b) nel caso di variazioni minori di tipo IA che non necessitano di una notifica immediata, una descrizione di tutte le variazioni minori di tipo IA apportate negli ultimi dodici mesi ai termini delle relative autorizzazioni all'immissione in commercio e che non sono ancora state notificate.
3. Tutti i documenti necessari elencati negli orientamenti di cui all'articolo 4, paragrafo 1, lettera b).
4. Qualora una variazione comporti o sia una conseguenza di altre variazioni ai termini della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, una descrizione della relazione fra dette variazioni.
5. Nel caso di variazioni di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, i diritti corrispondenti di cui al regolamento (CE) n. 297/95 ⁽¹⁾.
6. Nel caso di variazioni di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dalle autorità competenti degli Stati membri:
 - a) un elenco di tali Stati membri comprensivo dell'indicazione, all'occorrenza, dello Stato membro di riferimento;
 - b) i diritti corrispondenti previsti dalla normativa nazionale applicabile negli Stati membri interessati.

⁽¹⁾ GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1.

▼B

ALLEGATO V

PARTE 1

Variazioni riguardanti modifiche o aggiunte alle indicazioni terapeutiche.

PARTE 2

1. Variazioni riguardanti la modifica o l'aggiunta di una specie non destinata alla produzione alimentare per la quale il prodotto è indicato.
2. Variazioni riguardanti la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, ceppo, antigene o una combinazione di sierotipi, ceppi o antigeni per un vaccino veterinario contro l'influenza aviaria, l'afta epizootica o la febbre catarrale degli ovini.
3. Variazioni riguardanti la sostituzione di un ceppo per un vaccino veterinario contro l'influenza equina.