

II

*(Comunicazioni)*COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

**Comunicazione della Commissione — Orientamenti concernenti le caratteristiche delle varie
categorie di variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali
per uso umano e medicinali veterinari**

(2010/C 17/01)

1. INTRODUZIONE

Il 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 ⁽¹⁾, di seguito «il regolamento variazioni», è stato pubblicato nella Gazzetta ufficiale del 12 dicembre 2008. Tale regolamento si propone di stabilire un quadro giuridico più semplice e dotato di maggiore chiarezza e flessibilità per la gestione delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali, garantendo nel contempo il medesimo livello di tutela della salute pubblica e della salute degli animali.

Il regolamento variazioni stabilisce regole generali sui tipi di variazioni e sulla loro classificazione negli articoli 2 e 3 e nell'allegato II. Inoltre, l'articolo 4, paragrafo 1, lettera a), incarica la Commissione di elaborare orientamenti concernenti le caratteristiche delle varie categorie di variazioni.

Di conseguenza, tali orientamenti presentano le caratteristiche della classificazione delle variazioni nelle seguenti categorie, definite all'articolo 2 del regolamento variazioni: variazioni minori di tipo IA, variazioni minori di tipo IB e variazioni maggiori di tipo II, fornendo indicazioni, ove necessario, sui dati scientifici da comunicare per variazioni specifiche e sul modo in cui tali dati devono essere documentati. È opportuno rilevare che la documentazione generale che accompagna l'applicazione di qualunque variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio è precisata nell'allegato IV del regolamento variazioni e negli orientamenti della Commissione sul funzionamento delle procedure stabilite ai capitoli II, III e IV del 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.

Le definizioni pertinenti ai fini del presente documento di orientamento sono fornite nella direttiva 2001/82/CE, nella direttiva 2001/83/CE, nel regolamento (CE) n. 726/2004, nonché nel regolamento variazioni. Inoltre, ai fini del presente documento, l'espressione «procedura di prova» ha lo stesso significato di «procedura analitica» e il termine «limiti» ha lo stesso significato dell'espressione «criteri di accettazione». L'espressione «parametro della specifica» significa il fattore qualificativo per il quale sono stati fissati limiti e una procedura di prova, ad esempio dosaggio, identità, tenore di acqua. L'aggiunta o la soppressione di un parametro di specifica riguarda pertanto sia il metodo di prova corrispondente, sia i suoi limiti.

Quando deve essere fatto riferimento a variazioni specifiche nei presenti orientamenti, la variazione in questione deve essere citata utilizzando la seguente struttura: X.N.x.n.

- X si riferisce alla lettera maiuscola del capitolo dell'allegato ai presenti orientamenti nel quale la variazione è inclusa (ad esempio A, B, C o D),
- N si riferisce al numero romano della sezione all'interno del capitolo in cui la variazione è inclusa (ad esempio I, II, III ...),
- x si riferisce alla lettera della sottosezione all'interno del capitolo nel quale la variazione è inclusa (ad esempio a, b, c ...),
- n si riferisce al numero attribuito alla variazione specifica nell'allegato al presente documento di orientamento (ad esempio 1, 2, 3 ...).

I presenti orientamenti saranno regolarmente aggiornati, tenuto conto delle raccomandazioni formulate conformemente all'articolo 5 del regolamento, nonché ai progressi scientifici e tecnici.

(¹) GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7.

2. ORIENTAMENTI PER LA CLASSIFICAZIONE DELLE VARIAZIONI MINORI DI TIPO IA, DELLE VARIAZIONI MINORI DI TIPO IB E DELLE VARIAZIONI MAGGIORI DI TIPO II

L'allegato ai presenti orientamenti comprende quattro capitoli che classificano le variazioni relative: A) alle modifiche amministrative; B) alle modifiche qualitative; C) alle modifiche collegate alla sicurezza, all'efficacia e alla farmacovigilanza e D) alle modifiche specifiche al Master File del plasma e al Master File dell'antigene del vaccino.

Per ciascun capitolo l'allegato comprende:

- Un elenco delle variazioni che devono essere classificate come variazioni minori di tipo IA o variazioni maggiori di tipo II conformemente alle definizioni dell'articolo 2 del regolamento variazioni e alle classificazioni di cui all'allegato II di tale regolamento. Viene inoltre precisato quali modifiche minori di tipo IA richiedono una notifica immediata conformemente all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento variazioni.
- Un elenco di esempi da considerare come variazioni minori di tipo IB, considerando che tale categoria si applica di norma conformemente all'articolo 3 del regolamento variazioni e che l'allegato ai presenti orientamenti non pretende di stabilire un elenco esaustivo per questa categoria di variazioni.

L'allegato non riguarda la classificazione delle estensioni, considerando che queste ultime sono elencate in modo esaustivo nell'allegato I del regolamento variazioni. Tutte le variazioni precisate nell'allegato I del regolamento variazioni devono essere considerate come estensioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Qualunque altra variazione non può essere classificata come tale.

Quando una o più condizioni stabilite nell'allegato ai presenti orientamenti per una variazione minore di tipo IA non sono soddisfatte, la variazione in questione può essere presentata come variazione di tipo IB, a meno che la variazione non sia classificata specificamente come variazione maggiore di tipo II.

I dati giustificativi specifici per le variazioni di tipo IB e II dipendono dalla natura specifica della variazione. In alcuni casi, si fa riferimento ad orientamenti scientifici specifici.

Inoltre, se una variazione comporta una revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo (definiti congiuntamente nel presente documento

«informazioni sul prodotto»), questa modifica è considerata come parte di tale variazione. In tali casi le informazioni sul prodotto riviste devono essere presentate nel quadro della domanda. I facsimili o campioni devono essere forniti conformemente alle norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea, volume 2A, Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, capitolo 7, Informazioni generali dell'«avviso ai richiedenti» (di seguito capitolo 7 dell'«avviso ai richiedenti»), o secondo quanto discusso caso per caso con lo Stato membro di riferimento o con l'Agenzia.

Non è necessario informare le autorità competenti in merito ad una monografia aggiornata della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro, se la messa in conformità con la monografia aggiornata viene effettuata entro sei mesi dalla sua pubblicazione e se è fatto riferimento all'«edizione attuale» nel fascicolo di un medicinale autorizzato.

Qualunque modifica del contenuto del fascicolo su cui si basa il certificato di conformità alla farmacopea europea deve essere presentata alla Direzione europea per la qualità dei medicinali (DEQM). Tuttavia, se il certificato è rivisto in seguito alla valutazione di tale modifica da parte della DEQM, tutte le autorizzazioni d'immissione in commercio interessate devono essere aggiornate di conseguenza.

Conformemente all'allegato I, parte III, punto 1, della direttiva 2001/83/CE, le modifiche nei Master File del plasma (di seguito PMF) e nei Master File dell'antigene del vaccino (VAMF) sono soggette alle procedure di valutazione delle variazioni definite nel regolamento variazioni. Di conseguenza, il capitolo D dei presenti orientamenti fornisce un elenco delle variazioni specifiche per questi PMF e VAMF. In esito al riesame di tali variazioni, tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate devono essere aggiornate conformemente al capitolo B.V dei presenti orientamenti. Se i documenti concernenti il plasma umano utilizzato come materia prima in un medicinale derivato dal plasma non sono presentati come PMF, anche le variazioni di questa materia prima così come descritta nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere esaminate conformemente a tale allegato.

Nei presenti orientamenti, le modifiche al fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio significano, salvo indicazione contraria, aggiunte, sostituzioni o soppressioni. Se le modifiche al fascicolo riguardano unicamente modifiche redazionali, esse non sono in generale presentate come variazione separata, ma possono essere incluse in una variazione concernente questa parte del fascicolo. In questo caso, è opportuno allegare una dichiarazione secondo la quale il contenuto della parte interessata del fascicolo non è cambiata in conseguenza delle modifiche redazionali.

ALLEGATO

<i>Natura/portata delle modifiche</i>	<i>Variazione</i>	<i>Pagina</i>
A. MODIFICHE AMMINISTRATIVE	1-7	4
B. MODIFICHE QUALITATIVE		5
I. Sostanza attiva		5
a) Fabbricazione	1-5	5
b) Controllo del principio attivo	1-2	9
c) Sistema di chiusura del contenitore	1-3	11
d) Stabilità	1	13
e) Spazio di sviluppo («Design Space»)	1-3	13
II. Prodotto finito		14
a) Descrizione e composizione	1-6	14
b) Fabbricazione	1-5	18
c) Controllo degli eccipienti	1-4	23
d) Controllo del prodotto finito	1-3	25
e) Sistema di chiusura della confezione	1-7	26
f) Stabilità	1	30
g) Spazio di sviluppo («Design Space»)	1-3	31
III. CEP/EST/monografie	1-2	32
IV. Dispositivi medici	1-3	34
V. Modifiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da altre procedure regolamentari		35
a) Master file del plasma (PMF)/master file dell'antigene del vaccino (VAM)	1-2	35
b) Rinvio	1	36
c) Protocollo di gestione delle modifiche	1	37
C. MODIFICHE CONCERNENTI LA SICUREZZA, L'EFFICACIA, LA FARMACOVIGILANZA		37
I. Medicinali per uso umano e veterinario	1-9	37
II. Medicinali veterinari — modifiche specifiche	1-6	40
D. PMF/VAMF	1-23	41

A. MODIFICHE AMMINISTRATIVE

A.1 Modifiche del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA _{IN}
Condizioni			
1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere la stessa entità giuridica.			
Documenti da fornire			
1. Un documento ufficiale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) nel quale risulti la nuova denominazione o il nuovo indirizzo.			
2. Versione rivista delle informazioni sul prodotto.			
A.2 Modifiche nella denominazione (di fantasia) del medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) per i prodotti autorizzati secondo la procedura centralizzata	1	1, 2	IA _{IN}
b) per i prodotti autorizzati secondo la procedura nazionale		2	IB
Condizioni			
1. La verifica da parte dell'EMA relativa all'accettabilità della nuova denominazione è stata fatta ed è stata positiva.			
Documenti da fornire			
1. Copia della lettera dell'EMA recante accettazione della nuova denominazione (di fantasia).			
2. Versione rivista delle informazioni sul prodotto.			
A.3 Modifiche nella denominazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Condizioni			
1. Il principio attivo deve restare lo stesso.			
2. Per i medicinali veterinari destinati ad animali produttori di alimenti, la nuova denominazione è stata pubblicata nel regolamento (CE) n. 470/2009 prima dell'applicazione della modifica.			
Documenti da fornire			
1. Prova dell'accettazione da parte dell'OMS o copia dell'elenco DCI. Per i medicinali a base di piante, dichiarazione che la denominazione è conforme alla nota di orientamento relativa alla qualità dei medicinali a base di piante e agli orientamenti relativi alla dichiarazione di sostanze derivate da piante e preparati a base di piante in medicinali (tradizionali) a base di piante.			
2. Versione rivista delle informazioni sul prodotto.			
A.4 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del fabbricante (compresi eventualmente i siti di controllo della qualità) o del fornitore di un principio attivo, di una materia prima, di un reattivo o di una sostanza intermedia utilizzata nella fabbricazione del principio attivo (se specificati nel fascicolo del prodotto) per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacoepa europea	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2, 3	IA
Condizioni			
1. Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione rimangono gli stessi.			
Documenti da fornire			
1. Un documento ufficiale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) da cui risulti il nuovo nome o il nuovo indirizzo.			
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).			
3. In caso di modifica del nome del titolare del Master File relativo alla sostanza attiva, una «lettera d'accesso» aggiornata.			
A.5 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del fabbricante del prodotto finito, compresi i siti di controllo della qualità	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti	1	1, 2	IA _{IN}

b) Tutti gli altri	1	1, 2	IA
Condizioni			
1. Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione rimangono gli stessi.			
Documenti da fornire			
1. Copia dell'autorizzazione di fabbricazione modificata, se disponibile, o documento ufficiale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) da cui risulti il nuovo nome o il nuovo indirizzo.			
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari) compresa, ove opportuno, la versione modificata dell'informazione sul prodotto.			
A.6 Modifica del codice ATC o del codice ATC Vet	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA
Condizioni			
1. La modifica è effettuata dopo la concessione del codice ATC o del codice ATC Vet da parte dell'OMS, o dopo una loro modifica.			
Documenti da fornire			
1. Prova dell'accettazione da parte dell'OMS o copia dell'elenco dei codici ATC/ATC Vet.			
2. Versione rivista della informazioni sul prodotto.			
A.7 Soppressione dei siti di fabbricazione [anche per una sostanza attiva, un prodotto intermedio o finito, un sito di imballaggio, un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, un sito in cui si svolge il controllo dei lotti o un fornitore di materia prima, di un reattivo o di un eccipiente (se precisato nel fascicolo)]	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1, 2	IA
Condizioni			
1. Rimane almeno un sito/fabbricante, secondo quanto precedentemente autorizzato, che svolge la stessa funzione di quello o di quelli interessati dalla soppressione.			
2. La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione.			
Documenti da fornire			
1. Il formulario di domanda di modifica deve precisare chiaramente i fabbricanti «attuali» e «proposti» come indicati nella sezione 2.5 del formulario di domanda (parte IA).			
2. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari) comprese, se opportuno, le informazioni riviste sul prodotto.			

B. MODIFICHE QUALITATIVE

B.I. SOSTANZA ATTIVA

B.I.a) Fabbricazione

B.I.a.1 Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione di una sostanza attiva o modifica del fabbricante della sostanza attiva (compresi, eventualmente, i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacoepa europea	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il fabbricante proposto fa parte dello stesso gruppo farmaceutico del fabbricante attualmente approvato	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Introduzione di un nuovo fabbricante della sostanza attiva che ha il sostegno di un ASMF (Master File della sostanza attiva)			II

c) Il fabbricante proposto utilizza un procedimento di sintesi o condizioni di fabbricazione sostanzialmente diversi e suscettibili di modificare caratteristiche qualitative importanti della sostanza attiva, come il profilo di impurità qualitativo e/o quantitativo che richiede una qualificazione o proprietà fisico-chimiche che hanno un impatto sulla biodisponibilità			II
d) Nuovo fabbricante di materiale per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o del rischio di EST			II
e) La modifica riguarda una sostanza attiva biologica o una materia prima, un reattivo o un prodotto intermedio utilizzati nella fabbricazione di un prodotto biologico o immunologico			II
f) Modifiche nelle misure che riguardano le prove di controllo della qualità per la sostituzione della sostanza attiva o l'aggiunta di un sito in cui è effettuato il controllo o la prova dei lotti	2, 4	1, 5	IA

Condizioni

1. Per le materie prime e i reattivi, le specifiche (compresi i controlli di procedure, i metodi di analisi di tutte le materie) sono identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e le sostanze attive, le specifiche (compresi i controlli dei procedimenti, i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento di sintesi sono identici a quelli già approvati.
2. La sostanza attiva non è una sostanza biologica/immunologica o sterile.
3. Quando materiali di origine umana o animale sono utilizzati nel procedimento, il fabbricante non ricorre a un nuovo fornitore per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale o della conformità all'attuale *nota esplicativa riguardante la riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano e veterinario*.
4. Il trasferimento di metodo dal vecchio al nuovo sito è stato completato con successo.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Un'autorizzazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, ove applicabile, secondo la quale il procedimento di sintesi (ovvero, nel caso di prodotti a base di piante, ove opportuno, il metodo di preparazione, l'origine geografica, la produzione di medicinali a base di piante e il procedimento di fabbricazione), le procedure di controllo della qualità e le specifiche della sostanza attiva e della materia prima, del reattivo e del prodotto intermedio nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva (se applicabile) sono identici a quelli già approvati.
3. Sia un certificato EST di conformità alla farmacopea europea per qualunque nuova fonte di materiali ovvero, eventualmente, prove che la fonte specifica del materiale a rischio dal punto di vista dell'EST è stata valutata precedentemente dall'autorità competente ed è conforme all'attuale *nota esplicativa riguardante la riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano e veterinario*. Le informazioni comprendono i seguenti elementi: il nome del fabbricante, delle specie e del tessuto da cui è derivato il materiale, il paese di origine degli animali di partenza, la sua utilizzazione e la sua previa accettazione. Per la procedura centralizzata, queste informazioni devono essere inserite nella tabella A EST aggiornata (ed eventualmente nella tabella B).
4. I dati di analisi dei lotti (in formato tabulare comparativo) per almeno i due ultimi lotti (scala pilota minima) della sostanza attiva dei fabbricanti/siti attuali e proposti.
5. Il modulo di domanda di modifiche deve precisare chiaramente i fabbricanti «attuali» e i fabbricanti «proposti», così come menzionati alla sezione 2.5 del modulo di domanda (parte IA).
6. Una dichiarazione della persona qualificata (PQ) di ciascun titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio menzionata nella domanda nella quale la sostanza attiva è utilizzata come materia prima e una dichiarazione della persona qualificata (PQ) di ciascun titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio menzionata nella domanda in qualità di responsabile della liberazione dei lotti. Tali dichiarazioni devono precisare che il fabbricante o i fabbricanti della sostanza attiva menzionati nella domanda agiscono conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione delle materie prime. In talune circostanze, può essere sufficiente una sola dichiarazione (cfr. la nota nell'ambito della variazione n. B.II.b.1).
7. Ove opportuno, un impegno del fabbricante della sostanza attiva di informare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su qualunque modifica del procedimento di fabbricazione, delle specifiche e delle procedure di prova della sostanza attiva.

B.I.a.2 Modifiche nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Modifica sostanziale nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibile di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale			II
c) La modifica riguarda una sostanza biologica/immunologica o l'utilizzazione di una sostanza derivata chimicamente differente nella fabbricazione di un medicinale biologico/immunologico e non è collegata a un protocollo			II
d) La modifica riguarda un medicinale a base di piante e non vi sono modifiche dei seguenti elementi: origine geografica, procedimento di fabbricazione o produzione			II
e) Modifica minore della parte riservata di un Master File sulla sostanza attiva		1, 2, 3, 4	IB

Condizioni

1. Non vi sono alterazioni del profilo di impurità qualitativa e quantitativa o delle proprietà fisico-chimiche.
2. Il procedimento di sintesi rimane lo stesso, vale a dire i prodotti intermedi rimangono gli stessi e non vi sono nuovi reattivi, catalizzatori o solventi utilizzati nel procedimento. Nel caso di medicinali a base di piante, l'origine geografica, la produzione della sostanza vegetale e il procedimento di fabbricazione rimangono gli stessi.
3. Le specifiche della sostanza attiva o dei prodotti intermedi rimangono immutate.
4. La modifica è interamente descritta nella parte aperta («parte del richiedente») del Master File sulla sostanza attiva, se applicabile.
5. La sostanza attiva non è una sostanza biologica/immunologica.
6. La modifica non riguarda l'origine geografica, il procedimento di fabbricazione o la produzione di un medicinale a base di piante.
7. La modifica non riguarda la parte riservata di un Master File sulla sostanza attiva.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari) e del Master File della sostanza attiva approvata (eventualmente), compreso un confronto diretto del procedimento attuale e del nuovo procedimento.
2. I dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno gli ultimi due lotti (scala pilota minima) fabbricati secondo il procedimento approvato e il procedimento proposto.
3. Copia delle specifiche approvate del principio attivo.
4. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, ove applicabile, secondo la quale non vi sono modifiche nel profilo di impurità qualitativo e quantitativo o modifiche delle proprietà fisico-chimiche, il procedimento di sintesi rimane lo stesso e le specifiche del principio attivo o delle sostanze intermedie sono rimaste immutate.

Nota: per B.I.a.2.b per i principi attivi chimici, ciò riguarda le modifiche importanti nel procedimento di sintesi o le condizioni di fabbricazione sostanzialmente diverse suscettibili di modificare caratteristiche qualitative importanti del principio attivo, come il profilo di impurità qualitativa e/o quantitativa che richiedono una qualificazione, o proprietà fisico-chimiche che hanno un impatto sulla biodisponibilità.

B.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del principio attivo o della sostanza intermedia	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sino a 10 volte superiore alla dimensione attuale approvata del lotto	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Riduzione della dimensione del lotto	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) La modifica richiede la valutazione della comparabilità di una sostanza attiva biologica/immunologica			II
d) Più di 10 volte superiore alla dimensione attuale approvata del lotto		1, 2, 3, 4	IB

e) La scala per una sostanza attiva biologica/immunologica è aumentata/diminuita senza modifica del procedimento (ad esempio duplicazione di una linea)		1, 2, 3, 4	IB
---	--	------------	----

Condizioni

1. Le eventuali modifiche dei metodi di fabbricazione sono quelle relative al passaggio da una scala superiore o inferiore, ad esempio l'utilizzazione di attrezzature di dimensione diversa.
2. I risultati delle prove relative ad almeno due lotti conformi alle specifiche devono essere disponibili per la dimensione del lotto proposta.
3. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico/immunologico.
4. La modifica non ha effetti negativi sulla riproducibilità del procedimento.
5. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevedibili che si verificano nel corso della fabbricazione o essere dovuta a preoccupazioni relative alla stabilità.
6. Le specifiche del principio attivo delle sostanze intermedie rimangono immutate.
7. Il principio attivo non è sterile.
8. La dimensione del lotto attualmente approvata non è stata approvata mediante una variazione di tipo IA.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. I numeri di lotto dei lotti sottoposti a verifica che hanno la dimensione proposta di lotto.
3. I dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno un lotto di produzione del principio attivo o della sostanza intermedia, fabbricati secondo il procedimento attuale e il procedimento proposto. I dati dei prossimi due lotti in piena produzione devono essere comunicati su richiesta e dichiarati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se al di fuori della specifica (accompagnati dall'azione proposta).
4. Copia delle specifiche approvate del principio attivo (ed eventualmente delle sostanze intermedie).
5. Una dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, secondo la quale le modifiche nei metodi di fabbricazione risultano unicamente dal passaggio a una scala superiore o inferiore, ad esempio dall'utilizzazione di attrezzature di diverse dimensioni, e tale modifica non altera la riproducibilità del procedimento, non è il risultato di eventi imprevedibili sopravvenuti nel corso della fabbricazione né di preoccupazioni relative alla stabilità, e le specifiche del principio attivo della sostanza intermedia rimangono le stesse.

B.I.a.4 Modifiche dei controlli in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti applicati nel corso della fabbricazione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di nuovi controlli e di nuovi limiti	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Soppressione di una prova non significativa nel corso della fabbricazione	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Ampliamento dei limiti approvati applicati in corso di fabbricazione, suscettibili di avere un effetto significativo sulla qualità globale del principio attivo			II
e) Soppressione di una prova in corso di fabbricazione, suscettibile di avere un effetto significativo sulla qualità globale del principio attivo			II
f) Aggiunta o soppressione di una prova in corso di fabbricazione per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di precedenti valutazioni al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di notifica di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevedibili sopravvenuti nel corso della fabbricazione; modifica dei limiti di impurità totali.
3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche di tale procedura sono di portata limitata.

5. Il nuovo metodo di prova non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle prove in corso di fabbricazione attuali e proposte.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi non menzionati nella farmacopea ed eventualmente sui dati di validazione.
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i lotti biologici, fatta salva altra giustificazione) del principio attivo per tutti i parametri di specifica.
5. Giustificazione o valutazione del rischio da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che il parametro non è significativo.
6. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASFM, a seconda dei casi, per la nuova prova in corso di fabbricazione e per i limiti.

B.I.a.5 Modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sostituzione del ceppo o dei ceppi in un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana			II

B.I.b) Controllo del principio attivo

B.I.b.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del principio attivo, di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo utilizzato nel procedimento di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti delle specifiche per i medicinali sottoposti alla procedura di liberazione ufficiale dei lotti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Rafforzamento dei limiti delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Soppressione di un parametro di specifica suscettibile di avere un effetto significativo sulla qualità totale del principio attivo e/o del prodotto finito			II
f) Modifica al di fuori della categoria di limiti di specifiche per il principio attivo			II
g) Ampliamento dei limiti approvati per le materie prime e le sostanze intermedie, suscettibili di avere un effetto significativo sulla qualità totale del principio attivo e/o del prodotto finito			II
h) Aggiunta o sostituzione (ad esclusione delle sostanze biologiche o immunologiche) di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di precedenti valutazioni al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopravvenuti nel corso della fabbricazione; modifica dei limiti di impurità totali.

3. Le eventuali modifiche devono rimanere nell'ambito dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche apportate sono di portata limitata.
5. Il nuovo metodo di prova non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico né un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7. La modifica non riguarda un'impurità genotossica.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi e, ove opportuno, sui dati di convalida.
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i lotti biologici, salvo giustificazione) della sostanza interessata per tutti i parametri di specifica.
5. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno un lotto pilota contenente il principio attivo che soddisfa le specifiche attuali e proposte. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
6. Giustificazione o valutazione del rischio da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che il parametro non è significativo.
7. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, per il nuovo parametro di specifica e per i limiti.

B.I.b.2 Modifica nella procedura di prova del principio attivo o delle materie prime, reattivi o sostanze intermedie utilizzati nel procedimento di fabbricazione del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori di una procedura di prova approvata	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Soppressione di una procedura di prova per il principio attivo o per una materia prima, un reattivo o una sostanza intermedia, quando è già autorizzata una procedura di prova alternativa	7	1	IA
c) Altre modifiche in una procedura di prova (compresa una sostituzione o un'aggiunta) per un reattivo, non avente effetti significativi sulla qualità globale del principio attivo	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Modifica (sostituzione) in un metodo di prova biologico, immunologico o immunochimico o in un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico, ad esempio impronta proteica, impronta glucidica, ecc.			II
e) Altre modifiche in una procedura di prova (compresa una sostituzione o un'aggiunta) del principio attivo o di una materia prima o di una sostanza intermedia		1, 2	IB

Condizioni

1. Studi di convalida adeguati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e mostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente alla vecchia procedura di prova.
2. I limiti di impurità totali non sono stati modificati; non è stata individuata alcuna nuova impurità non qualificata.
3. Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
5. Il nuovo metodo di prova non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il principio attivo non è una sostanza biologica/immunologica.
7. Una procedura di prova alternativa è già utilizzata per il parametro di specifica e questa procedura non è stata aggiunta attraverso una notifica IA/IA(IN).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida, specifiche riviste per le impurità (se applicabile).
2. Risultati comparativi della convalida ovvero, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Tale esigenza non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.

B.I.c) Sistema di chiusura del contenitore

B.I.c.1 Modifiche nel confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Composizione qualitativa e/o quantitativa	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Composizione qualitativa e/o quantitativa per i principi attivi biologici o immunologici sterili e non congelati			II
c) Principi attivi liquidi (non sterili)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Condizioni

1. Per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento proposto deve essere almeno equivalente al materiale approvato.
2. Gli studi di stabilità pertinenti sono stati avviati sulla base delle condizioni ICH e i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e almeno tre mesi di dati di stabilità soddisfacenti sono a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione. Tuttavia, se il confezionamento proposto è più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi non è più richiesta. Questi studi devono essere portati a termine e i dati devono essere comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.
3. Le sostanze attive sterili, liquide e biologiche o immunologiche sono escluse.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Dati appropriati sul nuovo confezionamento (ad esempio dati sulla permeabilità all'umidità on O₂, CO₂), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti della farmacopea o della legislazione dell'Unione sulle materie plastiche e sugli oggetti in contatto con prodotti alimentari.
3. È opportuno eventualmente fornire una prova che non vi è interazione tra il contenuto e il materiale di confezionamento (ad esempio migrazione dei componenti del materiale proposto nel contenuto e nessuna perdita dei componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa i requisiti della farmacopea o della legislazione dell'Unione sulle materie plastiche e sugli oggetti a contatto con prodotti alimentari.
4. Una dichiarazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF che gli studi di stabilità richiesti hanno avuto inizio conformemente agli orientamenti applicabili (con indicazione dei numeri di lotto interessati) ed eventualmente che i dati richiesti sulla stabilità erano stati comunicati al richiedente al momento dell'applicazione, e che i dati disponibili non evidenziavano problemi. Deve inoltre essere garantito che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta), in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.
5. I risultati degli studi di stabilità che sono stati effettuati in base alle condizioni ICH, sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo di almeno tre mesi, e la garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.
6. Confronto delle specifiche del confezionamento primario attuale e di quello proposto, se applicabile.

B.I.c.2 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del confezionamento primario della sostanza attiva	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Aggiunta o soppressione di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di precedenti valutazioni al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II) a meno che non sia stata valutata precedentemente e adottata nel quadro di una misura successiva.
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopravvenuti nel corso della fabbricazione del materiale di confezionamento o nel corso dello stoccaggio della sostanza attiva.
3. Gli eventuali cambiamenti devono rimanere nell'ambito dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche apportate sono di portata limitata.
5. Il nuovo metodo di prova non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi ed eventualmente sui dati di convalida.
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di confezionamento primario per tutti i parametri di specifica.
5. Giustificazione o valutazione del rischio da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, da cui risulti che il parametro non è significativo.
6. Giustificazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'ASMF, a seconda dei casi, per il nuovo parametro di specifica e per i limiti.

B.I.c.3 Modifica della procedura di prova del confezionamento primario del principio attivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori di una procedura di prova approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Altre modifiche di una procedura di prova (comprese sostituzioni o aggiunte)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Soppressione di una procedura di prova quando è già stata autorizzata una procedura di prova alternativa	5	1	IA

Condizioni

1. Studi di convalida appropriati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e mostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente alla vecchia procedura di prova.
2. Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
3. Il nuovo metodo di prova non riguarda una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
4. Il principio attivo o il prodotto finito non è biologico/immunologico.
5. Esiste ancora una procedura di prova registrata per il parametro di specifica e questa procedura non è stata aggiunta mediante una notifica IA/IA(IN).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida.
2. Risultati comparativi della convalida ovvero, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Questo requisito non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.

B.I.d) Stabilità

B.I.d.1 Modifica del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio o delle condizioni di stoccaggio della sostanza attiva quando non vi è certificato di conformità alla farmacopea europea che copre il periodo di ripetizione della prova nel quadro del fascicolo approvato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio			
1. Riduzione	1	1, 2, 3	IA
2. Estensione del periodo di ripetizione della prova sulla base di un'extrapolazione dei dati di stabilità non conforme agli orientamenti ICH (*)			II
3. Estensione del periodo di stoccaggio di una sostanza attiva biologica/immunologica non conforme a un protocollo di stabilità approvato			II
4. Estensione o introduzione di un periodo di ripetizione della prova/di stoccaggio sulla base di dati in tempo reale		1, 2, 3	IB
b) Condizioni di stoccaggio			
1. Adozione di condizioni di stoccaggio più restrittive della sostanza attiva	1	1, 2, 3	IA
2. Modifica delle condizioni di stoccaggio delle sostanze attive biologico/immunologiche quando gli studi di stabilità non sono stati effettuati conformemente a un protocollo di stabilità attualmente approvato			II
3. Modifica delle condizioni di stoccaggio della sostanza attiva		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o essere dovuta a preoccupazioni relative alla stabilità.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari). Il fascicolo deve comprendere i risultati degli studi di stabilità appropriati in tempo reale, realizzati conformemente agli orientamenti in materia di stabilità applicabili, con almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione (tre lotti per i medicinali biologici) della sostanza attiva nel materiale d'imballaggio autorizzato e comprendente il periodo di ripetizione della prova o di stoccaggio richiesto o le condizioni di stoccaggio richieste.
2. Conferma che gli studi di stabilità sono stati effettuati conformemente al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono mostrare che le specifiche approvate in materia di stabilità sono ancora rispettate.
3. Copia delle specifiche del principio attivo approvate.

(*) Nota: il periodo di ripetizione della prova non è applicabile per le sostanze attive biologiche o immunologiche.

B.I.e) Spazio di sviluppo («Design Space»)

B.I.e.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per la sostanza attiva, concernente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Un'operazione unitaria nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, compresi i controlli risultanti in corso di fabbricazione e/o le procedure di prova		1, 2, 3	II
b) Procedure di prova per le materie prime/i reagenti/le sostanze intermedie e/o la sostanza attiva		1, 2, 3	II

Documenti da fornire

1. Lo spazio di sviluppo è stato realizzato conformemente agli orientamenti scientifici europei e internazionali pertinenti. I risultati di studi sui prodotti, sui procedimenti e sugli sviluppi analitici (deve ad esempio essere studiata l'interazione dei differenti parametri di procedimento, compresi la valutazione dei rischi e gli studi a più variabili, a seconda dei casi) da cui risulta che si è giunti a una comprensione meccanicistica sistematica degli attributi materiali e dei parametri di procedimento rispetto agli attributi qualitativi essenziali della sostanza attiva.
2. Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabella, comprese le variabili (attributi materiali e parametri di procedimento, a seconda dei casi) e le loro estensioni proposte.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).

B.I.e.2 Introduzione di un protocollo di gestione della modifica approvato a posteriori relativo alla sostanza attiva	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	II

Documenti da fornire

1. Descrizione particolareggiata della modifica proposta.
2. Protocollo di gestione della modifica relativo alla sostanza attiva.

B.I.e.3 Soppressione di un protocollo di gestione della modifica approvato relativo alla sostanza attiva	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA_{IN}

Condizioni

1. La soppressione del protocollo di gestione della modifica approvato relativo alla sostanza attiva non risulta da eventi imprevisti né da risultati al di fuori delle specifiche durante l'applicazione della modifica o delle modifiche descritte nel protocollo.

Documenti da fornire

1. Giustificazione della soppressione proposta.

B.II. PRODOTTO FINITO*B.II.a) Descrizione e composizione*

B.II.a.1 Modifica o aggiunta di impressioni, rilievi o altre marcature compresa l'aggiunta o la modifica di inchiostri usati per marcare il medicinale	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche di impressioni, rilievi o altre marcature	1, 2, 3	1, 2	IA_{IN}
b) Modifiche di incisioni destinate a una divisione in dosi uguali		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e alla durata della validità del prodotto rimangono invariate (ad eccezione dell'apparenza).
2. Qualunque inchiostro deve essere conforme alle disposizioni pertinenti della legislazione farmaceutica.
3. Le incisioni non sono destinate a una divisione in dosi uguali.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compreso uno schema particolareggiato o una descrizione scritta dell'apparenza attuale e della nuova apparenza, nonché eventualmente informazioni riviste sul prodotto.
2. Campioni del prodotto finito, ove applicabile (cfr. l'«avviso ai richiedenti», requisiti per i campioni negli Stati membri).
3. Risultati delle prove appropriate conformemente alla farmacopea europea da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.

B.II.a.2 Modifica nella forma o nelle dimensioni della forma farmaceutica	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Compresse a liberazione immediata, capsule, supposte e pessari	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a liberazione modificata o prolungata e compresse incise destinate a essere divise in dosi uguali		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condizioni

1. Se opportuno, il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto è comparabile al vecchio. Per i medicinali a base di piante, per i quali le prove di dissoluzione possono essere impossibili, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile al vecchio.
2. Le specifiche sulla liberazione e sulla durata di conservazione del prodotto sono le stesse (ad esclusione delle specifiche sulle dimensioni).
3. La composizione qualitativa o quantitativa e la massa media rimangono immutate.
4. La modifica non riguarda le compresse incise destinate ad essere divise in dosi uguali.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compreso uno schema particolareggiato o una descrizione scritta della situazione attuale e della situazione proposta, nonché, se opportuno, informazioni riviste sul prodotto.
2. Dati comparativi sulla dissoluzione per almeno un lotto pilota delle dimensioni attuali e proposte [nessuna differenza significativa riguardante la comparabilità; cfr. gli orientamenti pertinenti sulla biodisponibilità (medicinali per uso umano o veterinario)]. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
3. Giustificazione della non presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente agli orientamenti pertinenti sulla biodisponibilità (medicinali per uso umano o veterinario).
4. Campioni del prodotto finito, ove applicabile (cfr. l'«avviso ai richiedenti», condizioni per i campioni negli Stati membri).
5. Risultati delle prove pertinenti conformemente alla farmacopea europea da cui risulti l'equivalenza nelle caratteristiche/nel dosaggio corretto.

B.II.a.3 Modifiche nella composizione (eccipienti) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche del sistema di colorazione o di aromatizzazione			
1. Aggiunta, soppressione o sostituzione	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Aumento o riduzione	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Medicinali veterinari biologici per uso orale per i quali l'agente colorante o aromatizzante è importante ai fini dell'assorbimento da parte delle specie animali destinarie			II
b) Altri eccipienti			
1. Qualunque adeguamento minore della composizione quantitativa del prodotto finito per quanto riguarda gli eccipienti	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Modifiche qualitative o quantitative di uno o più eccipienti suscettibili di avere un impatto significativo sulla sicurezza, sulla qualità o sull'efficacia del medicinale			II
3. Modifica concernente un medicinale biologico/immunologico			II
4. Qualunque nuovo eccipiente che comprende l'utilizzazione di materiali di origine umana o animale, per il quale è richiesta una valutazione della sicurezza virale e/o del rischio di EST			II

5. Modifica sostenuta da uno studio sulla bioequivalenza			II
6. Sostituzione di un solo eccipiente con un eccipiente comparabile avente le stesse caratteristiche funzionali e a livello simile		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Condizioni

1. Non vi sono modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).
2. Gli adattamenti di piccola rilevanza della formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite un eccipiente che di norma rappresenta una frazione importante della formulazione.
3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate solo per quanto riguarda l'apparenza/l'odore/il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova d'identificazione.
4. Gli studi di stabilità realizzati conformemente alla condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti) sono state avviate e i parametri di stabilità sono stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o sul scala di produzione; il richiedente dispone di dati di stabilità sufficienti vertenti su almeno tre mesi (al momento dell'applicazione per i tipi IA e al momento della notifica per i tipi IB) e il profilo di stabilità è simile alla situazione registrata attualmente. Il richiedente dà garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione. Inoltre, devono essere effettuate se necessario prove di fotostabilità.
5. Qualunque nuovo componente deve essere conforme alle direttive applicabili (ad esempio le direttive 94/36/CE e 2008/128/CE per i coloranti ad essere impiegati nei prodotti alimentari e la direttiva 88/388/CEE per gli aromi).
6. I nuovi componenti non devono contenere sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione in materia di sicurezza virale o di conformità con la nota esplicativa concernente la riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano e veterinario.
7. Se del caso, la modifica non influenza la differenziazione tra i dosaggi e non ha un impatto negativo sull'accettabilità del gusto per le formulazione pediatriche.
8. Il profilo di dissoluzione del nuovo medicinale stabilito sulla base di almeno due lotti su scala pilota è comparabile al vecchio (non vi sono differenze significative in termini di comparabilità; cfr. gli orientamenti sulla biodisponibilità applicabili — medicinali per uso umano o veterinari). Per i medicinali a base di piante, per i quali possono essere impraticabili prove di dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile al vecchio.
9. La modifica non è conseguenza di problemi di stabilità e/o non comporta rischi potenziali per la sicurezza, ad esempio differenziazione tra dosaggi.
10. Il prodotto interessato non è un medicinale biologico/immunologico.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compreso il metodo di identificazione di eventuali coloranti, e informazioni riviste sul prodotto, ove opportuno.
2. Una dichiarazione che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati nelle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) ed eventualmente che i dati minimi richiesti per la stabilità erano stati messi a disposizione del richiedente al momento dell'applicazione, e che i dati disponibili non indicano un problema. Deve inoltre essere garantito che gli studi saranno portati a compimento e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di divergenza o di divergenza potenziale rispetto alle specifiche al termine della durata di conservazione.
3. I risultati degli studi di stabilità appropriati realizzati nelle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, con almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione, per un periodo di almeno tre mesi e garanzia che tali studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di divergenza o di potenziale divergenza rispetto alle specifiche al termine della data di conservazione.
4. Campioni del nuovo prodotto, ove applicabile (cfr. l'«avviso ai richiedenti» — requisiti per i campioni negli Stati membri).
5. Sia un certificato EST di conformità alla farmacopea europea per qualunque nuova componente di origine animale suscettibile di rischio EST ovvero, ove applicabile, prove che la fonte specifica di materiale a rischio dal punto di vista dell'EST è stata valutata precedentemente dall'autorità competente ed è conforme all'attuale *nota esplicativa concernente la riduzione del rischio di trasmissione di agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano e veterinario*. Le seguenti informazioni devono essere incluse per ciascun materiale di questo tipo: nome del fabbricante, della specie e del tessuto dal quale il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e sua utilizzazione.

Per la procedura centralizzata, queste informazioni devono essere incluse nella tabella A EST aggiornata (ed eventualmente B).

6. Dati da cui risulta che il nuovo recipiente non interferisce con i metodi di prova delle specifiche del prodotto finito, se opportuno.
7. La giustificazione della modifica o della scelta degli eccipienti ecc. deve essere data mediante dati scientifici relativi allo sviluppo galenico (compresi, ove appropriato, aspetti collegati alla stabilità e alla preservazione antimicrobica).
8. Per le forme di dosaggio solide, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per almeno due lotti su scala pilota del prodotto finito nella composizione nuova e vecchia. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
9. Giustificazione della non presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente all'attuale *nota orientativa relativa alle ricerche sulla biodisponibilità e la bioequivalenza*.
10. Per i medicinali veterinari destinati ad animali produttori di alimenti, la prova che l'eccipiente è classificato conformemente all'articolo 14, paragrafo 2, lettera c), del regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, abroga il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio e modifica la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ovvero, se non è questo il caso, una giustificazione che l'eccipiente non ha attività farmacologica al dosaggio nel quale è somministrato all'animale destinatario.

B.II.a.4 Modifica del peso dello strato di copertura delle forme di dosaggio orale o del peso dell'involucro delle capsule	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Forme farmaceutiche solide per uso orale	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a liberazione modificata o prolungata, per le quali lo strato di copertura è un fattore determinante per il meccanismo di liberazione			II

Condizioni

1. Il profilo di dissoluzione del nuovo medicinale stabilito sulla base di almeno due lotti su scala pilota è comparabile al vecchio. Per i medicinali a base di piante, per i quali possono risultare impossibili le prove di dissoluzione, il tempo di disgregazione del nuovo prodotto è comparabile al vecchio.
2. Lo strato di copertura non è un fattore determinante per il meccanismo di liberazione.
3. Le specifiche del prodotto finito sono state aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni, ove applicabile.
4. Gli studi di stabilità appropriati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili hanno avuto inizio con almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone, al momento dell'applicazione, di dati di stabilità vertenti su almeno tre mesi; viene data garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Una dichiarazione che gli studi di stabilità richiesti sono stati avviati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti interessati) ed eventualmente che i dati richiesti sulla stabilità erano stati comunicati al richiedente al momento dell'applicazione, ed inoltre che i dati disponibili non indicavano alcun problema. Occorre inoltre dichiarare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione. Devono inoltre essere effettuate, se necessario, prove di fotostabilità.

B.II.a.5 Modifica nella concentrazione di un prodotto monodose per uso parenterale, utilizzazione totale, quando la quantità di sostanza attiva per dose unitaria (vale a dire il dosaggio) rimane la stessa	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
B.II.a.6 Soppressione del recipiente con solvente/diluyente nell'imballaggio	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	IB

Documenti da fornire

1. Giustificazione della soppressione, comprese informazioni sui metodi alternativi per ottenere il solvente/diluyente secondo quanto richiesto per un'utilizzazione sicura ed efficace del medicinale.
2. Versione rivista delle informazioni sul prodotto.

B.II.b) *Fabbricazione*

B.II.b.1 Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sito di imballaggio secondario	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Sito di imballaggio primario	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione della liberazione dei lotti, del controllo dei lotti e dell'imballaggio secondario, per i medicinali biologici/immunologici			II
d) Sito che richiede un'ispezione iniziale o specifica a un prodotto			II
e) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione della liberazione dei lotti, del controllo dei lotti e degli imballaggi primario e secondario, per i medicinali non sterili		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione della liberazione dei lotti, del controllo dei lotti e dell'imballaggio secondario per i medicinali sterili fabbricati secondo un metodo asettico, ad esclusione dei medicinali biologici/immunologici		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Condizioni

- Un'ispezione soddisfacente è stata effettuata nel corso degli ultimi tre anni da un servizio di ispezione di uno degli Stati membri del SEE o di un paese che ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) sulle buone prassi di fabbricazione (BPF).
- Il sito è debitamente autorizzato (a fabbricare la forma farmaceutica o il prodotto interessato).
- Il prodotto in questione non è un prodotto sterile.
- Ove pertinente, ad esempio per le sospensioni e le emulsioni, esiste un sistema di convalida o la convalida della produzione sul nuovo sito è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti su scala di produzione.
- Il prodotto interessato non è un medicinale biologico/immunologico.

Documenti da fornire

- Prova che il sito proposto è debitamente autorizzato per la forma farmaceutica o per il prodotto interessato, vale a dire:

Per un sito di fabbricazione situato nel SEE: copia dell'attuale autorizzazione di fabbricazione. Sarà sufficiente fare riferimento alla base di dati EudraGMP quando la versione pubblica sarà operativa.

Per un sito di fabbricazione situato al di fuori del SEE, quando il paese ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco (ARR) sulle buone prassi di fabbricazione (BPF): un certificato BPF stabilito nel corso degli ultimi tre anni dall'autorità competente interessata.

Per un sito di fabbricazione situato al di fuori del SEE, quando il paese non ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco di questo tipo, un certificato di BPF stabilito nel corso degli ultimi tre anni da un servizio d'ispezione di uno degli Stati membri del SEE. Sarà sufficiente fare riferimento alla base di dati EudraGMP quando la versione pubblica sarà operativa.

- Ove opportuno, devono essere indicati i numeri dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida e devono essere presentati i dati di convalida o il protocollo di convalida (schema).
- Il modulo di domanda di modifica deve precisare chiaramente i fabbricanti «attuali» e i fabbricanti «proposti» del prodotto finito, così come menzionati alla sezione 2.5 del modulo di domanda (parte IA).
- Se del caso, copia delle specifiche approvate sulla liberazione e la durata di conservazione.
- Dati di analisi dei lotti su un lotto su scala di produzione e due lotti su scala pilota in una simulazione del procedimento di produzione (o due lotti di produzione) e i dati comparativi su almeno gli ultimi tre lotti del sito precedente. I dati sui lotti per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili (accompagnati dall'azione proposta) su domanda o dichiarati se al di fuori delle specifiche.

6. Per le formulazioni semi solide e liquide nelle quali la sostanza attiva è presente sotto forma non disciolta, dati di convalida appropriati, compresa l'immaginografia microscopica della ripartizione per dimensioni e della morfologia delle particelle.
7. i) Se il nuovo sito di fabbricazione utilizza la sostanza attiva come materia prima, una dichiarazione da parte della persona qualificata presso il sito responsabile per la liberazione dei lotti che la sostanza attiva è fabbricata conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione per le materie prime adottati dall'Unione.
- ii) Inoltre, se il nuovo sito di fabbricazione è situato nel SEE e utilizza la sostanza attiva come materia prima, una dichiarazione della persona qualificata presso il nuovo sito di fabbricazione che la sostanza attiva è fabbricata conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione per le materie prime adottati dall'Unione.
8. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
9. Se il sito di fabbricazione e il sito d'imballaggio primario sono diversi, le condizioni di trasporto e di magazzino alla rinfusa devono essere precisate e convalidate.

Note: In caso di modifica in un sito di fabbricazione (o di aggiunta di un sito di fabbricazione) situato al di fuori del SEE, in un paese che non ha firmato con l'UE un accordo di riconoscimento reciproco delle BPF, si consiglia ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di consultare le autorità competenti prima di presentare la notifica e di fornire informazioni su eventuali precedenti ispezioni SEE negli ultimi 2-3 anni e/o eventuali ispezioni SEE previste, comprese le date di ispezione, la categoria di prodotti oggetto dell'ispezione, l'autorità di sorveglianza e qualunque altra informazione pertinente. Ciò faciliterà eventualmente lo svolgimento dell'ispezione delle BPF da parte di un servizio ispettivo di uno degli Stati membri.

Dichiarazioni della persona qualificata concernenti le sostanze attive

I titolari dell'autorizzazione di fabbricazione sono obbligati a utilizzare come materie prime unicamente le sostanze che sono state fabbricate conformemente alle BPF; ciascun titolare di un'autorizzazione di fabbricazione che utilizza la sostanza attiva come materia prima deve pertanto effettuare una dichiarazione in tal senso. Inoltre, dal momento che la responsabilità generale per ciascun lotto incombe alla persona qualificata responsabile della liberazione dei lotti, è necessaria un'altra dichiarazione della persona qualificata responsabile quando la liberazione dei lotti avviene in un sito diverso.

In numerosi casi, solo un titolare dell'autorizzazione di fabbricazione è interessato, per cui sarà richiesta una sola dichiarazione. Tuttavia, quando sono coinvolti più titolari dell'autorizzazione di fabbricazione, è a volte possibile fornire un'unica dichiarazione firmata da una sola persona qualificata. Tale possibilità è accettata a condizione che:

Si precisi chiaramente nella dichiarazione che essa è firmata a nome di tutte le persone qualificate interessate.

Le modalità si basano su un accordo tecnico così come descritto al capitolo 7 dell'orientamento BPF e la persona qualificata per redigere la dichiarazione è quella identificata nell'accordo come responsabile specifico per la conformità alle BPF del fabbricante o dei fabbricanti della sostanza attiva. *Nota:* questi accordi sono soggetti all'ispezione delle autorità competenti.

Si ricorda ai richiedenti che il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione deve disporre di una persona qualificata conformemente all'articolo 41 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 45 della direttiva 2001/82/CE e che tale persona qualificata deve trovarsi all'interno del SEE. Di conseguenza, le dichiarazioni di persone impiegate dai fabbricanti nei paesi terzi, compresi i paesi partner che hanno firmato una ARR, non sono autorizzate.

Conformemente all'articolo 46 bis, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 50 bis, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, la fabbricazione comprende la fabbricazione completa o parziale e l'importazione di una sostanza attiva utilizzata come materia prima, nonché le varie procedure di divisione, confezionamento o presentazione prima della sua incorporazione in un medicinale, compreso il nuovo confezionamento o la nuova etichettatura, così come effettuati da un distributore di materie prime.

Non è richiesta una dichiarazione per il sangue o i componenti del sangue, che sono soggetti alle disposizioni della direttiva 2002/98/CE.

B.II.b.2 Modifica delle modalità di liberazione dei lotti e delle prove di controllo qualitativo del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sostituzione o aggiunta di un sito in cui vengono effettuati il controllo dei lotti/le prove	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Sostituzione o aggiunta di un fabbricante responsabile della liberazione dei lotti			
1. Senza controllo dei lotti/prove	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Con controllo dei lotti/prove	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Con controllo dei lotti/prove per un medicinale biologico/immunologico e uno dei metodi di prova applicati in questo sito è un metodo biologico, immunologico o immunochimico			II

Condizioni

1. Il fabbricante responsabile della liberazione dei lotti deve trovarsi nel SEE.
2. Il sito è debitamente autorizzato.
3. Il prodotto non è un medicinale biologico/immunologico.
4. Il trasferimento dei metodi dal vecchio al nuovo sito o a un nuovo laboratorio di prove è stato effettuato con successo.

Documenti da fornire

1. Per un sito situato nel SEE: allegare una copia dell'autorizzazione o delle autorizzazioni di fabbricazione ovvero, se non esiste un'autorizzazione di fabbricazione, un certificato di BPF stabilito nel corso degli ultimi tre anni dall'autorità competente interessata.

Per un sito di fabbricazione situato al di fuori del SEE, quando il paese ha firmato con l'UE un accordo di reciproco riconoscimento (ARR) sulle buone prassi di fabbricazione (BPF): un certificato di BPF stabilito nel corso degli ultimi tre anni dall'autorità competente interessata. Quando non esiste un accordo di questo tipo, un certificato di BPF stabilito nel corso degli ultimi tre anni da un'autorità competente nell'UE/SEE.

2. Il modulo di domanda di modifica deve precisare chiaramente i fabbricanti «attuali» e i fabbricanti «proposti» del prodotto finito, così come elencati alla sezione 2.5 del formulario di domanda (parte IA).
3. Solo per la procedura centralizzata: coordinate della nuova persona di contatto nel SEE per i difetti e i richiami, ove applicabile.
4. Una dichiarazione della persona qualificata responsabile della certificazione dei lotti da cui risulti che il fabbricante o i fabbricanti della sostanza attiva menzionati nell'autorizzazione all'immissione in commercio agiscono conformemente agli orientamenti particolareggiati sulle buone prassi di fabbricazione delle materie prime. A talune condizioni, può essere sufficiente una sola dichiarazione — cfr. la nota nell'ambito della variazione n. B.II.b.1.
5. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), comprese eventualmente le informazioni riviste sul prodotto.

B.II.b.3 Modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica minore nel procedimento di fabbricazione di una forma di dosaggio solida per uso orale o di soluzioni orali a liberazione immediata	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Modifiche importanti nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibili di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale			II
c) Il prodotto è un medicinale biologico o immunologico e la modifica richiede una valutazione della comparabilità			II
d) Introduzione di un metodo di sterilizzazione terminale non standard			II
e) Introduzione o aumento del sovradosaggio utilizzato per la sostanza attiva			II
f) Modifica minore nel procedimento di fabbricazione di una sospensione acquosa orale		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Condizioni

1. Nessuna modifica del profilo di impurità qualitativo e quantitativo e delle proprietà fisico-chimiche.
2. Il prodotto interessato non è un medicinale biologico/immunologico o un medicinale a base di piante.
3. Il principio di fabbricazione che comprende le diverse fasi di fabbricazione rimane lo stesso, ad esempio il trattamento delle sostanze intermedie, e non vi è alcuna modifica di solventi di fabbricazione utilizzati nel procedimento.
4. Il procedimento attualmente registrato deve essere controllato mediante controlli in corso di fabbricazione e nessuna modifica (allargamento o soppressione dei limiti) è richiesta in questi controlli.
5. Le specifiche del prodotto finito o delle sostanze intermedie rimangono immutate.
6. Il nuovo procedimento deve generare un prodotto identico per tutti gli aspetti collegati alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.
7. Gli studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti pertinenti sono iniziati in almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone di dati di stabilità riguardanti almeno tre mesi. Il richiedente dà garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compreso un confronto diretto tra il procedimento attuale e il nuovo procedimento.

2. Per i medicinali semisolidi e liquidi nei quali la sostanza attiva è presentata sotto forma non disciolta: appropriata convalida della modifica, compresa l'immaginografia microscopica delle particelle al fine di verificare le modifiche visibili nella morfologia; dati comparativi sulla ripartizione per dimensioni mediante un metodo appropriato.
3. Per le forme di dosaggio solide: dati sul profilo di dissoluzione di un lotto di produzione rappresentativo e dati comparativi dei tre ultimi lotti del procedimento precedente; i dati sui lotti per i due lotti di produzione successivi devono essere disponibili (accompagnati dall'azione proposta) su richiesta o dichiarati in caso di specifiche differenti. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
4. Giustificazione della non presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente agli orientamenti sulla biodisponibilità pertinenti (medicinali per uso umano o veterinario).
5. In caso di modifica nel procedimento di sterilizzazione, i dati di convalida devono essere comunicati.
6. Copia delle specifiche approvate sulla liberazione e la durata di conservazione.
7. I dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) per almeno un lotto fabbricato secondo i procedimenti attuali approvati e i procedimenti proposti. I dati sui due prossimi lotti di piena produzione devono essere comunicati su richiesta e dichiarati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se al di fuori della specifica (accompagnati dall'azione proposta).
8. Dichiarazione che gli studi di stabilità sono iniziati conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri dei lotti) e che i parametri di stabilità sono stati valutati in almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione; il richiedente dispone di dati di stabilità soddisfacenti vertenti su almeno tre mesi al momento della notifica; il profilo di stabilità è simile alla situazione attuale registrata. Il richiedente dà garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.

B.II.b.4 Modifica della dimensione del lotto (comprese le categorie di dimensione del lotto) del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sino a 10 volte superiore alla dimensione attuale approvata del lotto	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Sino a 10 volte inferiore	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) La modifica richiede la valutazione della comparabilità di un medicinale biologico o immunologico			II
d) La modifica riguarda tutte le altre forme farmaceutiche fabbricate secondo procedimenti di fabbricazione complessi			II
e) Più di 10 volte superiore alla dimensione attuale approvata del lotto destinato a un'immediata liberazione		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) La scala per un medicinale biologico o immunologico è aumentata/diminuita senza modifica del procedimento (ad esempio duplicazione di una linea)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Condizioni

1. La modifica non riguarda la riproducibilità e/o la consistenza del medicinale.
2. La modifica riguarda le forme farmaceutiche orali a liberazione immediata standard e le forme farmaceutiche non sterili a base di liquidi.
3. Eventuali modifiche di fabbricazione e/o dei controlli in corso di fabbricazione devono risultare unicamente da una modifica della dimensione del lotto, ad esempio dell'utilizzazione di attrezzature di dimensioni diverse.
4. Esiste un sistema di convalida o la convalida di fabbricazione è stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti nella nuova dimensione proposta conformemente agli orientamenti applicabili.
5. Il prodotto interessato non è un medicinale biologico/immunologico.
6. La modifica del lotto non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopravvenuti nel corso della fabbricazione o essere dovuta a preoccupazioni relative alla stabilità.
7. La dimensione del lotto attualmente approvata non è stata approvata attraverso una variazione di tipo IA.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).

2. I dati di analisi dei lotti (in tabelle comparative) per almeno un lotto di produzione, fabbricato secondo le dimensioni attuali e le dimensioni proposte. I dati sui due prossimi lotti di piena produzione devono essere comunicati su richiesta e dichiarati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se al di fuori della specifica (accompagnati dall'azione proposta).
3. Copia delle specifiche approvate sulla liberazione e la durata di conservazione.
4. Eventualmente, il numero di lotto, la dimensione del lotto corrispondente e la data di fabbricazione dei lotti (≥ 3) utilizzati nello studio di convalida devono essere indicati e devono essere presentati i dati di convalida o il protocollo di convalida (schema).
5. Devono essere presentati i risultati della convalida.
6. I risultati degli studi di stabilità che sono stati effettuati alle condizioni ICH sui parametri di stabilità pertinenti, su almeno un lotto su scala pilota o su scala di produzione e per un periodo di almeno tre mesi e garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione. Per i medicinali biologici/immunologici: una dichiarazione che una valutazione di comparabilità non è necessaria.

B.II.b.5 Modifica delle prove in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti applicati in corso di fabbricazione	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di nuove prove e di nuovi limiti	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Soppressione di una prova non significativa in corso di fabbricazione	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Soppressione di una prova in corso di fabbricazione suscettibile di avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
e) Allargamento dei limiti IPC approvati, suscettibile di avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
f) Aggiunta o soppressione di una prova in corso di fabbricazione per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di valutazioni precedenti al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopravvenuti nel corso della fabbricazione; modifica dei limiti di impurità totali.
3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche nella procedura di prova sono di portata limitata.
5. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico/immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle prove in corso di fabbricazione e dei limiti attuali proposti.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi ed eventualmente sui dati di convalida.
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i lotti biologici, salvo giustificazioni) del prodotto finito per tutti i parametri di specifica.
5. Eventualmente, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno un lotto pilota fabbricato sulla base delle prove in corso di fabbricazione attuali e proposte. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
6. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo.
7. Giustificazione delle nuove prove in corso di fabbricazione e dei nuovi limiti.

B.II.c) *Controllo degli eccipienti*

B.II.c.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti di un eccipiente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica e con il suo metodo di prova corrispondente	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Modifica al di fuori dei limiti di specifiche approvati			II
e) Soppressione di un parametro di specifiche suscettibili di avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
f) Aggiunta o sostituzione (ad esclusione dei medicinali biologici o immunologici) di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di valutazioni precedenti al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopravvenuti nel corso della fabbricazione; modifica dei limiti di impurità totali.
3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche sono di portata limitata.
5. Il nuovo metodo di prova non utilizza una prova tecnica standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
7. La modifica non riguarda un'impurità genotossica.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e proposte.
3. Indicazioni su nuovi metodi di analisi e sui dati di convalida, ove opportuno.
4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per gli eccipienti biologici) dell'eccipiente per tutti i parametri di specifica.
5. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno un lotto pilota contenente l'eccipiente conforme alla specifica attuale e alla specifica proposta. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
6. Giustificazione della mancata presentazione di un nuovo studio sulla bioequivalenza conformemente agli orientamenti pertinenti sulla *biodisponibilità* (medicinali per uso umano o veterinario), ove opportuno.
7. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo.
8. Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei nuovi limiti.

B.II.c.2 Modifica del metodo di prova di un eccipiente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori di una procedura di prova approvata	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Soppressione di una procedura di prova quando una procedura di prova alternativa è già autorizzata	5	1	IA
c) Sostituzione di un metodo di prova biologico, immunologico o immunochimico o di un metodo che utilizza un reattivo biologico			II

d) Altre modifiche in una procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta)		1, 2	IB
---	--	-------------	-----------

Condizioni

1. Studi di valutazione appropriati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e mostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente alla vecchia procedura di prova.
2. I limiti di impurità totali non sono stati modificati; non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.
3. Il metodo di analisi deve restare lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico (non comprende i metodi microbiologici standard menzionati nella farmacopea).
5. Una procedura di prova alternativa è già autorizzata per il parametro di specifica e questa procedura non è stata aggiunta attraverso una notizia IA/IA(IN).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di validazione, delle specifiche riviste per le impurità (ove applicabile).
2. Risultati comparativi della convalida o, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Questo requisito non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.

B.II.c.3 Modifica della fonte di un eccipiente o di un reattivo che presentano un rischio di EST	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Sostituzione di un materiale che presenta un rischio di EST con una sostanza vegetale o di sintesi			
1. Per gli eccipienti o i reattivi non utilizzati nella fabbricazione di una sostanza attiva biologica o immunologica o di un medicinale biologico o immunologico	1	1	IA
2. Per gli eccipienti o i reattivi utilizzati nella fabbricazione di una sostanza attiva biologica o immunologica o di un medicinale biologico o immunologico		1, 2	IB
b) Modifica o introduzione di un prodotto che presenta un rischio di EST o sostituzione di tale prodotto con un altro prodotto che presenta un rischio di EST, non coperto da un certificato di conformità (certificato EST)			II

Condizioni

1. Le specifiche sulla liberazione dell'eccipiente o del prodotto finito e le specifiche sul termine finale della durata di conservazione sono le stesse.

Documenti da fornire

1. Dichiarazione del fabbricante o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che il prodotto è puramente di origine vegetale o sintetica.
2. Studio dell'equivalenza dei materiali, dell'impatto del materiale finito sulla produzione e dell'impatto sul comportamento del materiale finito (ad esempio caratteristiche di dissoluzione).

B.II.c.4 Modifica della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente che non figura nella farmacopea (se descritto nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica minore della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente che non figura nella farmacopea	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Le specifiche sono interessate o vi è una modifica nelle proprietà fisico-chimiche dell'eccipiente, suscettibile di nuocere alla qualità del prodotto finito.			II
c) L'eccipiente è una sostanza biologica o immunologica			II

Condizioni

1. Il procedimento di sintesi e le specifiche sono identici e non vi sono modifiche del profilo di impurità qualitativo e quantitativo [ad esclusione dei solventi residui, a condizione che siano controllati conformemente ai limiti (V)ICH] o delle proprietà fisico-chimiche.
2. I coadiuvanti sono esclusi.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. I dati di analisi dei lotti (in tabelle comparative) per almeno i due ultimi lotti (scala pilota minima) dell'eccipiente fabbricato secondo il vecchio e il nuovo procedimento.
3. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno due lotti pilota (scala pilota minima). Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
4. Copia delle specifiche approvate e (se applicabile) delle nuove specifiche dell'eccipiente.

B.II.d) *Controllo del prodotto finito*

B.II.d.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Rafforzamento dei limiti delle specifiche per i medicinali soggetti alla procedura di liberazione ufficiale dei lotti	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Modifica al di fuori dei limiti di specifica approvati			II
f) Soppressione di un parametro di specifica suscettibile di avere un effetto significativo sulla qualità globale del prodotto finito			II
g) Aggiunta o sostituzione (ad esclusione dei medicinali biologici o immunologici) di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno preso nel corso di valutazioni precedenti al fine di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda dell'autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopravvenuti nel corso della fabbricazione; modifica dei limiti di impurità totali.
3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche sono di portata limitata.
5. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
6. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico per un principio attivo biologico.
7. La modifica non riguarda un'impurità genotossica.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali proposte.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi ed eventualmente sui dati di convalida.

4. Dati di analisi dei lotti su due lotti di produzione (tre lotti di produzione per i lotti biologici, salvo giustificazione) del prodotto finito per tutti i parametri di specifica.
5. Ove opportuno, dati comparativi sul profilo di dissoluzione per il prodotto finito per almeno un lotto pilota conforme alle specifiche attuali e proposte. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.
6. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo.
7. Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei nuovi limiti.

B.II.d.2 Modifica della procedura di prova del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori di una procedura di prova approvata	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Soppressione di una procedura di prova quando è già autorizzato un metodo alternativo	4	1	IA
c) Sostituzione di un metodo di prova biologico, immunologico o immunochimico o di un metodo che utilizza un reattivo biologico			II
d) Altre modifiche di una procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta)		1, 2	IB

Condizioni

1. Studi di convalida appropriati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e mostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente alla vecchia procedura di prova.
2. I limiti di impurità totali non sono stati modificati; non è stata rilevata alcuna nuova impurità non qualificata.
3. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
4. Il nuovo metodo di prova non è un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reattivo biologico (non comprende i metodi biologici standard menzionati nella farmacopea).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi, una sintesi dei dati di convalida, le specifiche riviste per le impurità (ove applicabile).
2. Risultati comparativi della convalida ovvero, se giustificato, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Tale requisito non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.

B.II.d.3 Variazioni collegate all'introduzione della liberazione in tempo reale o della liberazione parametrica nella fabbricazione del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

Documenti da fornire

B.II.e) Sistema di chiusura della confezione

B.II.e.1 Modifica dell'imballaggio primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Composizione qualitativa e quantitativa			
1. Forme farmaceutiche solide	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Forme farmaceutiche semisolidi e liquide non sterili		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Medicinali sterili e medicinali biologici o immunologici.			II
4. La modifica riguarda un imballaggio meno protettivo in caso di modifiche collegate alle condizioni di magazzinaggio e/o alla riduzione della durata di conservazione			II

b) Tipo di confezione			
1. Forme farmaceutiche solide, semisolide e liquide non sterili		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Medicinali sterili e medicinali biologici o immunologici			II

Condizioni

1. La modifica riguarda unicamente lo stesso tipo d'imballaggio/confezione (ad esempio passaggio da un blister a un altro blister).
2. Per quanto riguarda le proprietà pertinenti, il materiale di confezionamento proposto deve essere almeno equivalente al materiale approvato.
3. Gli studi di stabilità approvati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili hanno avuto inizio sul almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente dispone, al momento dell'applicazione, di dati di stabilità pertinenti su almeno tre mesi. Tuttavia, se il confezionamento proposto è più resistente di quello attuale, ad esempio un blister più resistente, la disponibilità di dati sulla stabilità su un periodo di tre mesi non è più richiesta. Questi studi devono essere portati a termine e i dati saranno comunicati immediatamente all'autorità competente (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione approvata.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), comprese le informazioni riviste sul prodotto, secondo quanto opportuno.
2. Dati appropriati sul nuovo imballaggio (ad esempio dati sulla permeabilità all'umidità O₂, CO₂).
3. Ove opportuno, occorre fornire una prova che non esiste interazione tra il contenuto e il materiale di confezionamento (ad esempio non vi è migrazione di componenti del materiale proposto nel contenuto e non vi sono perdite dei componenti del prodotto nel confezionamento), compresa la conferma che il materiale soddisfa ai requisiti della farmacopea o della legislazione comunitaria sulle materie plastiche e gli oggetti a contatto con prodotti alimentari.
4. Una dichiarazione in base alla quale gli studi di stabilità richiesti hanno avuto inizio conformemente alle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati) ed eventualmente che i dati richiesti sulla stabilità erano stati comunicati al richiedente al momento dell'applicazione, e che i dati disponibili non evidenziavano problemi. Occorre inoltre dichiarare che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.
5. I risultati degli studi di stabilità appropriati realizzati sui parametri di stabilità interessati, conformemente agli orientamenti applicabili, con almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e su un periodo di almeno tre mesi e garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di specifiche differenti o potenzialmente differenti al termine della durata di conservazione.
6. Tabella comparativa delle specifiche dell'imballaggio primario attuale e di quello proposto, se del caso.
7. Campioni del nuovo contenitore/sistema di chiusura (cfr. NTA, condizioni per i campioni negli Stati membri/EMA).

Nota: per B.II.e.1.b): si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica che comporta una «nuova forma farmaceutica» richiede la presenza di una domanda di estensione.

B.II.e.2 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti di specifica	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica, con il metodo di prova corrispondente	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Aggiunta o sostituzione di un parametro di specifica per motivi di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno, preso nel corso di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio nel corso della procedura di domanda di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non risulta da eventi imprevisti nel corso della fabbricazione.
3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attuali approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa o le modifiche sono di portata limitata.

5. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e delle specifiche proposte.
3. Indicazioni su eventuali nuovi metodi di analisi e dati di convalida, se del caso.
4. Dati di analisi su due lotti di confezionamento primario per tutti i parametri di specifica.
5. Giustificazione o valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo.
6. Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti.

B.II.e.3 Modifica della procedura di prova del confezionamento primario del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifiche minori di una procedura di prova approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Altre modifiche di una procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Soppressione di una procedura di prova quando una procedura di prova alternativa è già autorizzata	5	1	IA

Condizioni

1. Studi di convalida appropriati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e da essi risulta che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente alla vecchia.
2. Il metodo di analisi deve rimanere lo stesso (ad esempio modifica della lunghezza di una colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo).
3. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
4. La sostanza attiva o il prodotto finito non sono biologici/immunologici.
5. Una procedura di prova alternativa è già autorizzata per il parametro di specifica e questa procedura non è stata aggiunta mediante una notifica IA/IA(IN).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi, un riassunto dei dati di convalida.
2. Risultati comparativi della convalida o, se opportuno, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Tale condizione non è applicabile in caso di aggiunta di una nuova procedura di prova.

B.II.e.4 Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura (confezionamento primario)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Medicinali non sterili	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) La modifica della forma o delle dimensioni riguarda un elemento fondamentale del materiale di confezionamento, suscettibili di avere ripercussioni significative sul modo di rilascio, sull'utilizzazione, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito			II
c) Medicinali sterili		1, 2, 3, 4	IB

Condizioni

1. Non vi sono modifiche nella composizione qualitativa o quantitativa del contenitore.
2. La modifica non riguarda un elemento fondamentale del materiale di confezionamento che influenza il modo di rilascio, l'utilizzazione, la sicurezza o la stabilità del prodotto finito.
3. In caso di modifica dello spazio libero (headspace) o del rapporto superficie/volume, gli studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti applicabili hanno avuto inizio e i parametri di stabilità pertinenti sono stati valutati su almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione (tre lotti per i medicinali biologici o immunologici); il richiedente dispone di dati di stabilità vertenti su almeno tre mesi (sei mesi per i medicinali biologici o immunologici). Viene data garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di risultati al di fuori o potenzialmente al di fuori delle specifiche al termine della durata di conservazione.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa la descrizione, lo schema particolareggiato e la composizione del contenitore o del materiale di chiusura, nonché, se necessario, le informazioni sul prodotto riviste.
2. Campioni del nuovo contenitore/sistema di chiusura (vedi avviso ai richiedenti, requisiti per i campioni negli Stati membri).
3. Studi di nuova convalida sono stati effettuati nel caso di prodotti sterili sterilizzati alla fine del procedimento. Il numero dei lotti utilizzati negli studi di nuova convalida devono essere indicati, se del caso.
4. In caso di modifica dello spazio libero (headspace) o del rapporto superficie/volume, una dichiarazione che gli studi di stabilità richiesti hanno avuto inizio nelle condizioni ICH (con indicazione dei numeri di lotto interessati); se del caso, che il richiedente disponeva, al momento dell'attuazione per una notifica di tipo IA e al momento della presentazione di una notifica di tipo IB, dei dati minimi richiesti sulla stabilità, e che i dati disponibili non evidenziavano problemi. Deve inoltre essere data garanzia che gli studi saranno portati a termine e che i dati saranno comunicati immediatamente alle autorità competenti (accompagnati dall'azione proposta) in caso di risultati al di fuori o potenzialmente al di fuori delle specifiche al termine della durata di conservazione.

B.II.e.5 Modifica delle dimensioni dell'imballaggio del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica del numero di unità (compresse, ampolle, ecc.) in un imballaggio			
1. Modifica entro i limiti delle dimensioni d'imballaggio attualmente approvate	1, 2	1, 3	IA_{IN}
2. Modifica al di fuori dei limiti delle dimensioni d'imballaggio attualmente approvate		1, 2, 3	IB
b) Soppressione di una più dimensioni d'imballaggio	3	1, 2	IA
c) Modifica del peso/volume di riempimento di medicinali sterili multidose (o a dose unica, utilizzazione parziale) per uso parenterale e di medicinali/immunologici multidose per uso parenterale			II
d) Modifica del peso/volume di riempimento di medicinali multidose (o dose unica, utilizzazione parziale) per uso non parenterale		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La nuova dimensione d'imballaggio deve corrispondere alla posologia e alla durata di trattamento approvati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Il materiale d'imballaggio primario rimane lo stesso.
3. La presentazione o le presentazioni restanti del medicinale devono essere adattate alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), comprese le informazioni sul prodotto riviste, se necessario.
2. Giustificazione della dimensione d'imballaggio nuova/restante, da cui risulti che la dimensione nuova/restante è conforme alla posologia e alla durata di utilizzazione, come approvato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Dichiarazione secondo la quale gli studi di stabilità saranno portati a termine conformemente agli orientamenti applicabili per i prodotti i cui parametri di stabilità rischiano di essere modificati. Dati da dichiarare unicamente se sono al di fuori delle specifiche (accompagnati dall'azione proposta).

Nota: per B.II.e.5.c) e d), si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica apportata al dosaggio del medicinale richiede la presentazione di una domanda di estensione.

B.II.e.6 Modifica apportata a un elemento del materiale di confezionamento (primario) che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito [ad esempio colore del tappo amovibile, anelli di codice colore sulle ampolle, proiezione dell'ago (utilizzo di una plastica diversa)]	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica che ha un impatto sulle informazioni relative al prodotto	1	1	IA_{IN}
b) Modifica che non ha un impatto sulle informazioni relative al prodotto	1	1	IA

Condizioni

1. La modifica non riguarda un elemento del materiale di confezionamento che ha un impatto sulle modalità di rilascio, sull'utilizzazione, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), comprese le informazioni sul prodotto riviste, se necessario.

B.II.e.7 Modifica del fornitore di elementi o di dispositivi di confezionamento (quando sono menzionati nel fascicolo)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Soppressione di un fornitore	1	1	IA
b) Sostituzione o aggiunta di un fornitore	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Eventuali modifiche concernenti fornitori di spaziatori per inalatori a dose controllata			II

Condizioni

1. Nessun elemento o dispositivo di confezionamento è soppresso.
2. La composizione qualitativa e quantitativa degli elementi/dispositivi di confezionamento e le specifiche di configurazione rimangono le stesse.
3. Le specifiche e il metodo di controllo di qualità sono almeno equivalenti.
4. Il metodo e le condizioni di sterilizzazione (se del caso) rimangono identici.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Prova della marcatura CE per i dispositivi destinati ai medicinali per uso umano.
3. Se del caso, tabella comparativa delle specifiche attuali e delle specifiche proposte.

B.II.f) *Stabilità*

B.II.f.1 Modifica della durata di conservazione o delle condizioni di magazzinaggio del prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Riduzione della durata di conservazione del prodotto finito			
1. Così come confezionato per la vendita	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Dopo la prima apertura	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Dopo diluizione o ricostituzione	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Estensione della durata di conservazione del prodotto finito			
1. Così come confezionato per la vendita (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
2. Dopo la prima apertura (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
3. Dopo diluizione o ricostituzione (sulla base di dati in tempo reale)		1, 2, 3	IB
4. Estensione della durata di conservazione fondata sull'extrapolazione di dati sulla stabilità che non sono in conformità con gli orientamenti ICH (*)			II
5. Estensione del periodo di magazzinaggio di un medicinale biologico/immunologico conformemente a un protocollo di stabilità approvato		1, 2, 3	IB
c) Modifica concernente le condizioni di magazzinaggio di medicinali biologici, quando gli studi di stabilità non sono stati effettuati in conformità con un protocollo di stabilità approvato			II
d) Modifiche concernenti le condizioni di magazzinaggio del prodotto finito o del prodotto diluito/ricostituito		1, 2, 3	IB

Condizioni

1. La modifica non deve risultare da eventi imprevisi in corso di fabbricazione né essere dovuta a preoccupazioni relative alla stabilità.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari). In tale versione devono figurare i risultati degli studi di stabilità appropriati in tempo reale (vertenti sulla durata di conservazione totale) realizzati conformemente agli orientamenti applicabili su almeno due lotti su scala pilota ⁽¹⁾ del prodotto finito nel materiale d'imballaggio autorizzato e/o dopo la prima apertura o ricostituzione, secondo quanto necessario; occorrerà eventualmente includere i risultati di prove microbiologiche appropriate.

⁽¹⁾ Lotti su scala pilota possono essere accettati con l'impegno di verificare la durata di conservazione sui lotti su scala di produzione.

2. Informazioni sul prodotto riviste.
3. Copia della specifica approvata della scadenza del prodotto finito e, se del caso, specifiche concernenti il prodotto dopo la diluizione/ricostituzione o la prima apertura.

(*) Nota: l'estrapolazione non si applica ai medicinali biologici/immunologici.

B.II.g) Spazio di sviluppo (Design Space)

B.II.g.1 Introduzione di un nuovo spazio di sviluppo o estensione di uno spazio di sviluppo approvato per il prodotto finito, ad esclusione dei medicinali biologici, concernente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Una o più operazioni unitarie nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito, compresi i controlli in corso di fabbricazione e/o le procedure di prova risultanti		1, 2, 3	II
b) Procedure di prova per gli eccipienti/intermediari e/o il prodotto finito		1, 2, 3	II

Documenti da fornire

1. Risultati di studi sullo sviluppo dei prodotti e dei procedimenti (compresa, se del caso, una valutazione dei rischi e degli studi a più variabili) da cui risulti che il richiedente ha perfettamente compreso come le proprietà delle materie prime e delle sostanze intermedie, nonché i parametri importanti del procedimento, influiscono sulla qualità del prodotto finito.
2. Descrizione dello spazio di sviluppo sotto forma di tabelle, comprendente le variabili (attributi materiali e parametri di processo, secondo quanto opportuno) e loro gamma proposta.
3. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).

B.II.g.2 Introduzione di un protocollo di gestione delle modifiche, dopo autorizzazione, relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	II

Documenti da fornire

1. Descrizione particolareggiata della modifica proposta.
2. Protocollo di gestione delle modifiche relativo al prodotto finito.

B.II.g.3 Soppressione di un protocollo di gestione delle modifiche dopo autorizzazione relativo al prodotto finito	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA _{IN}

Condizioni

1. La soppressione del protocollo di gestione delle modifiche approvato relativo al prodotto finito non è conseguenza di eventi imprevisi né di risultati al di fuori delle specifiche durante l'attuazione della modifica o delle modifiche descritte nel protocollo.

Documenti da fornire

1. Giustificazione della soppressione proposta.

B.III. CEP/TSE/MONOGRAFIE

B.III. Presentazione di un certificato di conformità alla farmacoepa europea nuovo o aggiornato:	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
Per una sostanza attiva Per una materia prima/un reattivo/una sostanza intermedia utilizzati nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva Per un eccipiente			
a) Certificato di conformità alla monografia corrispondente della farmacoepa europea			
1. Nuovo certificato presentato da un fabbricante già approvato	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificato aggiornato presentato da un fabbricante già approvato	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nuovo certificato presentato da un nuovo fabbricante (sostituzione o aggiunta)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Certificato di conformità alla farmacoepa europea relativo al rischio di EST per una sostanza attiva, alla materia prima, a un reattivo, a una sostanza intermedia o a un eccipiente			
1. Nuovo certificato per una sostanza attiva, presentato da un nuovo fabbricante o da un fabbricante già approvato	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nuovo certificato per una materia prima, un reattivo, una sostanza intermedia o un eccipiente, presentato da un nuovo fabbricante o da un fabbricante già approvato	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificato aggiornato presentato da un fabbricante già approvato	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Condizioni

- Le specifiche della liberazione del prodotto finito e della scadenza rimangono immutate.
- Le eventuali specifiche aggiuntive (alla farmacoepa europea) rimangono immutate (esclusa l'introduzione di limiti più rigorosi) per le impurità (ad esclusione dei solventi residui, a condizione che siano in conformità con i requisiti ICH/VICH) e per i requisiti specifici al prodotto (ad esempio: dimensione delle particelle, forma polimorfica), se applicabile.
- Il procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, della materia prima/della sostanza intermedia/del reattivo non comprende l'utilizzazione di sostanze di origine umana o animale che richiedono una valutazione in materia di sicurezza virale.
- Solo per la sostanza attiva, la prova è effettuata immediatamente prima dell'utilizzazione, se il certificato di conformità alla farmacoepa europea non comprende un periodo di controprova o se i dati che giustificano un periodo di controprova non figurano già nel fascicolo.
- La sostanza attiva/la materia prima/il reattivo/la sostanza intermedia/l'eccipiente non sono sterili.
- La sostanza non è inclusa in un medicinale veterinario destinato a specie animali che presentano un rischio di EST.
- Per i medicinali veterinari: la fonte del materiale non è stata oggetto di alcun cambiamento.
- Per le sostanze attive vegetali: il percorso di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto medicinale/estratto (DER) devono rimanere immutati.

Documenti da fornire

- Copia dell'attuale certificato di conformità (aggiornato) alla farmacoepa europea.
- In caso di aggiunta di un sito di fabbricazione, il formulario di domanda di modifica deve chiaramente indicare i fabbricanti «attuali» e «proposti», come elencati alla sezione 2.5 del formulario di domanda (parte IA).
- Versione modificata della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentate nel formato UE-DTC).

4. Se del caso, un documento che fornisce informazioni su eventuali materie che rientrano nella *nota esplicativa concernente la riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano e veterinario*, comprese quelle che sono utilizzate nella fabbricazione della sostanza attiva/dell'eccipiente. Le seguenti informazioni devono essere indicate per ciascuna di tali materie: nome del fabbricante, specie e tessuto da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzazione.

Per la procedura centralizzata, tali informazioni devono essere incluse in una tabella EST A (e se necessario B) aggiornata.

5. Per una sostanza attiva: dichiarazione della persona qualificata che rappresenta ciascun titolare di autorizzazione alla fabbricazione menzionata nella domanda, quando la sostanza attiva è utilizzata come materia prima, e dichiarazione della persona qualificata che rappresenta ciascun titolare di autorizzazione alla fabbricazione che figura nella domanda come responsabile della liberazione dei lotti. Tali dichiarazioni devono indicare che il fabbricante o i fabbricanti della sostanza attiva menzionati nella domanda agiscono in conformità con gli orientamenti particolareggiati relativi alle buone prassi di fabbricazione delle materie prime. Una sola dichiarazione può essere sufficiente a talune condizioni — cfr. la nota sulla variazione B.II.b.1. La fabbricazione di sostanze intermedie richiede anche una dichiarazione della persona qualificata, mentre in caso di aggiornamento dei certificati per le sostanze attive intermedie, la dichiarazione della persona qualificata è richiesta unicamente se, rispetto alla versione del certificato precedentemente registrata, vi è una modifica dei siti di fabbricazione attualmente elencati.

B.III.2 Modifica al fine di conformarsi alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica delle specifiche di una sostanza che non figurava nella farmacopea europea al fine di conformarsi alla farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro			
1. Sostanza attiva	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Eccipiente/sostanza attiva/materia prima	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Modifica al fine di conformarsi ad un aggiornamento della monografia applicabile della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Modifica delle specifiche al fine di passare dalla farmacopea nazionale di uno Stato membro alla farmacopea europea	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Condizioni

1. La modifica è effettuata esclusivamente per conformarsi alla farmacopea.
2. Le specifiche complementari alla farmacopea rimangono immutate per le proprietà specifiche del prodotto (ad esempio dimensioni delle particelle, forma polimorfica o biosidaggi, aggregati).
3. Nessuna modifica importante del profilo di impurità qualitativo e quantitativo, a meno che i limiti delle specifiche non siano ristretti.
4. Non è richiesta una convalida supplementare in caso di aggiunta o di modifica di un metodo di farmacopea.
5. Per le sostanze attive vegetali: il percorso di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto medicinale/estratto (DER) devono rimanere immutati.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e delle specifiche proposte.
3. Dati delle analisi per lotti concernenti due lotti di produzione della sostanza considerata per tutte le prove nella nuova specifica.
4. Dati volti a dimostrare l'adeguamento della monografia per controllare la sostanza (ad esempio, un confronto tra le impurità potenziali e la nota sulla trasparenza della monografia).
5. Ove opportuno, dati di analisi dei lotti (sotto forma di tabelle comparative) concernenti due lotti di produzione del prodotto finito contenente la sostanza attiva conforme alla specifica attuale e a quella proposta ed inoltre, eventualmente, dati comparativi sul profilo di dissoluzione del prodotto finito vertenti almeno su un lotto pilota. Per i medicinali a base di piante, possono essere accettabili dati comparativi sulla disgregazione.

Nota: non è necessario informare le autorità competenti dell'edizione di una monografia aggiornata della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro, se la messa in conformità con la monografia aggiornata viene effettuata entro i sei mesi che seguono la sua pubblicazione e se viene fatto riferimento all'«edizione attuale» nel fascicolo di un medicinale autorizzato.

B.IV. DISPOSITIVI MEDICI

B.IV.1 Modifica di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo che non costituisce parte integrante del confezionamento primario			
1. Dispositivo munito di marcatura CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Dispositivo senza marcatura CE, solo per i prodotti veterinari		1, 3, 4	IB
3. Spaziatori per inalatori a dose controllata			II
b) Soppressione di un dispositivo	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Aggiunta o sostituzione di un dispositivo che costituisce parte integrante del confezionamento primario			II

Condizioni

1. Il dosatore proposto deve rilasciare precisamente la dose richiesta per il prodotto interessato conformemente alla posologia approvata; i risultati degli studi realizzati devono essere disponibili.
2. Il nuovo dispositivo è compatibile con il medicinale.
3. La modifica non deve dar luogo a modifiche importanti delle informazioni sul prodotto.
4. Il medicinale può sempre essere rilasciato in modo preciso.
5. Per i medicinali veterinari, il dispositivo non è essenziale per la sicurezza della persona che somministra il prodotto.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa eventualmente la descrizione, lo schema particolareggiato e la composizione del materiale del dispositivo e il fornitore, nonché le informazioni riviste sul prodotto, se necessarie.
2. Prova della marcatura CE.
3. Dati volti a dimostrare l'esattezza, la precisione e la compatibilità del dispositivo.
4. Eventualmente, campioni del nuovo dispositivo (cfr. l'avviso ai richiedenti, requisiti in materia di campioni negli Stati membri).
5. Giustificazione della soppressione del dispositivo.

Nota: per B.IV.1.c) si ricorda ai richiedenti che qualunque modifica che dà luogo ad una «nuova forma farmaceutica» richiede la presentazione di una domanda di estensione.

B.IV.2 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti in un dosatore o di un dispositivo di somministrazione per i medicinali veterinari	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Rafforzamento dei limiti delle specifiche	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Estensione dei limiti delle specifiche approvate, che ha un effetto significativo sulla qualità globale del dispositivo			II
d) Soppressione di un parametro di specifica avente un effetto significativo sulla qualità globale del dispositivo			II
e) Aggiunta di un parametro di specifica per motivi di sicurezza o di qualità		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Soppressione di un parametro di specifica non significativo (ad esempio: soppressione di un parametro obsoleto)		1, 2, 5	IA

Condizioni

1. La modifica non è conseguenza di un impegno, preso nel corso di precedenti valutazioni, di rivedere i limiti delle specifiche (ad esempio nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione di tipo II).
2. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti nel corso della fabbricazione.

3. Qualunque modifica deve rimanere nel quadro dei limiti attualmente approvati.
4. La procedura di prova rimane la stessa.
5. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
2. Tabella comparativa delle specifiche attuali e delle specifiche proposte.
3. Informazioni su eventuali nuovi metodi analitici e riassunto dei dati di convalida.
4. Dati dell'analisi per lotti concernente due lotti di produzione per tutte le prove nella nuova specifica.
5. Giustificazione/valutazione dei rischi da cui risulti che il parametro non è significativo.
6. Giustificazione del nuovo parametro di specifica e dei limiti.

B.IV.3 Modifica del metodo di prova di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione per medicinali veterinari	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica minore alla procedura di prova già approvata	1, 2	1, 2	IA
b) Altre modifiche di un metodo di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta)	1, 3	1, 2	IA
c) Soppressione di un metodo di prova se un altro metodo alternativo è già autorizzato	4	1	IA

Condizioni

1. Studi di convalida appropriati sono stati realizzati conformemente agli orientamenti applicabili e i loro risultati mostrano che il metodo di prova aggiornato è almeno equivalente al vecchio.
2. Il metodo di analisi deve restare lo stesso.
3. Il nuovo metodo di prova non utilizza una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.
4. Un altro metodo di prova è sin d'ora autorizzato per il parametro di specifica e tale metodo non è stato aggiunto mediante una notifica IA/IA(IN).

Documenti da fornire

1. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari), compresa una descrizione del metodo di analisi e un riassunto dei dati di convalida.
2. Risultati comparativi della convalida o, a seconda delle necessità, risultati di un'analisi comparativa da cui risulti che la prova attuale e la prova proposta sono equivalenti. Tale requisito non si applica in caso di aggiunta di un nuovo metodo di prova.

B.V. MODIFICHE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DERIVANTI DA ALTRE PROCEDURE REGOLAMENTARI**B.V.a) Master file del plasma (PMF)/master file dell'antigene del vaccino (VAMF)**

B.V.a.1 Inclusione di un Master File del plasma nuovo, aggiornato o modificato, nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale. (PMF — seconda fase della procedura)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Prima inclusione di un nuovo Master File del plasma avente un impatto sulle proprietà del prodotto finito			II
b) Prima inclusione di un nuovo Master File del plasma che non ha un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusione di un nuovo Master File del plasma aggiornato/modificato, quando le modifiche hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4	IB
d) Inclusione di un Master File del plasma aggiornato/modificato, quando le modifiche non hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Condizioni

1. Un certificato di conformità con la legislazione dell'Unione conformemente all'allegato I della direttiva 2001/83/CE è stato rilasciato per il Master File del plasma aggiornato o modificato.

Documenti da fornire

1. Dichiarazione contenente le seguenti informazioni: la relazione di valutazione e il certificato PMF si applicano pienamente al prodotto autorizzato; il titolare del PMF ha fornito il certificato PMF; la relazione di valutazione e il fascicolo PMF al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (quando quest'ultimo è diverso dal titolare del PMF); il certificato PMF accompagnato dalla relazione di valutazione sostituisce i precedenti documenti PMF per questa autorizzazione all'immissione in commercio.
2. Certificato PMF accompagnato dalla relazione di valutazione.
3. Una dichiarazione di esperti da cui risultino tutte le modifiche introdotte con il PMF certificato e che presenti una valutazione del loro impatto potenziale sui prodotti finiti, comprese le valutazioni dei rischi specifici ai prodotti.
4. Il formulario di domanda di modifica deve chiaramente indicare il certificato PMF «attuale» e il certificato PMF «proposto» dell'EMA (numero di codice) nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio. Se del caso, il formulario di domanda di modifica deve chiaramente elencare tutti gli altri PMF ai quali si riferisce il medicinale, anche se non sono stati oggetto della domanda.

B.V.a.2 Inclusione di un Master file dell'antigene del vaccino nuovo, aggiornato o modificato, nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale (VAMF — seconda fase della procedura)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Prima inclusione di un nuovo Master File dell'antigene del vaccino			II
b) Inclusione di un Master File dell'antigene del vaccino aggiornato/modificato, quando le modifiche hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusione di un Master File dell'antigene del vaccino aggiornato/modificato, quando le modifiche non hanno un impatto sulle proprietà del prodotto finito	1	1, 2, 3, 4	IA_{IN}

Condizioni

1. Un certificato di conformità con la legislazione dell'Unione in virtù dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE è stato rilasciato per il Master File dell'antigene del vaccino aggiornato o modificato.

Documenti da fornire

1. Dichiarazione contenente le informazioni seguenti: la relazione di valutazione e il certificato VAMF si applicano pienamente al prodotto autorizzato; il titolare del VAMF ha fornito il certificato VAMF; la relazione di valutazione e il fascicolo VAMF al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (quando quest'ultimo è diverso dal titolare del VAMF); il certificato VAMF accompagnato dalla relazione di valutazione sostituisce i precedenti documenti VAMF per tale autorizzazione all'immissione in commercio.
2. Certificato VAMF accompagnato da una relazione di valutazione.
3. Una dichiarazione di esperti da cui risultino tutte le modifiche introdotte dal VAMF certificato e che presenti una valutazione del loro impatto potenziale sui prodotti finiti, comprese le valutazioni dei rischi specifici al prodotto.
4. Il formulario di domanda di modifica deve chiaramente indicare il certificato VAMF «attuale» e il certificato VAMF «proposto» dell'EMA (numero di codice) nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio. Eventualmente il formulario di domanda di modifica deve chiaramente elencare tutti gli altri VAMF cui si riferisce il medicinale, anche se non sono oggetto della domanda.

B.V.b) Rinvio

B.V.b.1 Aggiornamento del fascicolo qualità in seguito a una decisione della Commissione secondo la procedura di cui agli articoli 30 o 31 della direttiva 2001/83/CE o agli articoli 34 o 35 della direttiva 2001/82/CE (procedura di rinvio)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) La modifica attua le conclusioni del rinvio (*)		1	IA_{IN}
b) L'armonizzazione del fascicolo qualità non faceva parte del rinvio e l'aggiornamento ha lo scopo di armonizzarlo			II

Documenti da fornire

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione

(*) Nota: si applica nel caso in cui il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono adottare misure per consentire agli Stati membri di conformarsi alla decisione della Commissione entro i 30 giorni successivi alla sua notifica, conformemente all'articolo 34, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 38, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

B.V.c) *Protocollo di gestione delle modifiche*

B.V.c.1 Aggiornamento del fascicolo qualità al fine di attuare le modifiche richieste dall'EMEA/dall'autorità nazionale competente, in seguito alla valutazione di un protocollo di gestione delle modifiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) L'attuazione della modifica non richiede informazioni complementari	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) L'attuazione della modifica richiede informazioni complementari		1, 2, 3, 4	IB
c) Attuazione di una modifica di un medicinale biologico/immunologico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condizioni

1. La modifica proposta è stata effettuata in perfetta conformità con il protocollo di gestione delle modifiche approvato e deve essere notificata immediatamente dopo la sua attuazione.

Documenti da fornire

1. Riferimento al protocollo di gestione delle modifiche approvato.
2. Dichiarazione contenente le informazioni seguenti: la modifica è conforme al protocollo di gestione delle modifiche approvato e i risultati dello studio rispondono ai criteri di accettazione indicati nel protocollo. Altra dichiarazione secondo la quale la valutazione della comparabilità non è necessaria per i medicinali biologici/immunologici.
3. Risultati degli studi realizzati in conformità con il protocollo di gestione delle modifiche approvato.
4. Modifica della sezione o delle sezioni pertinenti del fascicolo (presentata nel formato UE-DTC o, se del caso, nel formato «avviso ai richiedenti», volume 6B, per i medicinali veterinari).
5. Copia delle specifiche approvate della sostanza attiva o del prodotto finito.

C. MODIFICHE CONCERNENTI LA SICUREZZA, L'EFFICACIA E LA FARMACOVIGILANZA

C.I. MEDICINALI PER USO UMANO E VETERINARIO

C.I.1 Modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo secondo una procedura conforme agli articoli 30 o 31 della direttiva 2001/83/CE o agli articoli 34 o 35 della direttiva 2001/82/CE (procedura di rinvio)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il medicinale rientra nel campo d'applicazione definito per il ricorso (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il ricorso, ma la modifica applica le conclusioni del ricorso e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non presenta nuove informazioni complementari		1, 2, 3	IB
c) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il ricorso, ma la modifica applica le conclusioni del ricorso e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta nuove informazioni complementari		1, 3	II

Documenti da fornire

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione e, in allegato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo.

2. Dichiarazione secondo la quale la proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglio illustrativo è identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione relativa alla procedura di ricorso per il medicinale di riferimento.
3. Informazioni sul prodotto riviste.

(*) Nota: si applica nel caso in cui il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono adottare misure per consentire agli Stati membri di conformarsi alla decisione della Commissione entro i 30 giorni successivi alla sua notifica, conformemente all'articolo 34, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 38, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

C.I.2 Modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al prodotto di riferimento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non presenta nuove informazioni complementari		1, 2	IB
b) Attuazione di una o più modifiche che devono essere suffragate da nuove informazioni complementari da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (ad esempio: comparabilità)			II

Documenti da fornire

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: domanda dell'EMA/dell'ANC, se del caso.
2. Informazioni sul prodotto riviste.

C.I.3 Attuazione della modifica o delle modifiche richieste dall'EMA/dall'autorità nazionale competente in seguito alla valutazione di una misura restrittiva urgente per motivi di sicurezza, dell'etichettatura di una classe, di una relazione periodica aggiornata relativa alla sicurezza, di un piano di gestione del rischio, di una misura di controllo/di un obbligo specifico, di dati presentati in virtù degli articoli 45 e 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006 o di modifiche volte a riflettere un RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) di base elaborato da un'autorità competente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate per le quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non presenta nuove informazioni complementari		1, 2	IB
b) Attuazione di una o più modifiche che devono essere suffragate da nuove informazioni complementari da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio			II

Documenti da fornire

1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: domanda dell'EMA/dell'ANC accompagnata dalla relazione di valutazione pertinente, se disponibile.
2. Informazioni sul prodotto riviste.

Nota: si ricorda ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che dal momento in cui sono disponibili nuove informazioni suscettibili di comportare una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esse dovrebbero essere presentate quanto prima alle autorità competenti a titolo di variazioni, senza attendere la valutazione attraverso una delle procedure sopra menzionate.

C.I.4 Variazioni collegate a importanti modifiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dovute in particolare a nuovi dati in materia di qualità, di prove precliniche e cliniche o di farmacovigilanza	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
C.I.5 Modifica dello statuto legale di un medicinale autorizzato secondo la procedura centralizzata	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Per i medicinali generici/ibridi/biosimilari in seguito a una modifica dello statuto legale approvato del medicinale di riferimento		1, 2	IB
b) Tutte le altre modifiche dello statuto legale			II

Documenti da fornire			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di modifica: prova dell'autorizzazione della modifica dello statuto legale (ad esempio: riferimento alla relativa decisione della Commissione).			
2. Informazioni sul prodotto riviste.			
<i>Nota:</i> per i prodotti autorizzati a livello nazionale, approvati mediante la procedura di riconoscimento reciproco/la procedura decentrata, la modifica dello statuto legale deve essere gestita a livello nazionale (e non secondo la procedura di riconoscimento reciproco della variazione).			
C.I.6 Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata			II
b) Soppressione di un'indicazione terapeutica			IB
<i>Nota:</i> quando l'aggiunta o la modifica di un'indicazione terapeutica avviene nel contesto dell'applicazione delle conclusioni di una procedura di rinvio o di modifiche delle informazioni sul prodotto di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito alla valutazione della stessa modifica per il medicinale di riferimento, si applicano rispettivamente le variazioni C.I.1 e C.I.2.			
C.I.7 Soppressione:	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) di una forma farmaceutica		1, 2	IB
b) di un dosaggio		1, 2	IB
Documenti da fornire			
1. Dichiarazione secondo la quale la presentazione o le presentazioni restanti del medicinale sono adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.			
2. Informazioni sul prodotto riviste.			
<i>Nota:</i> nel caso in cui una forma farmaceutica data o un dosaggio dato abbiano ricevuto un'autorizzazione di immissione in commercio separata da quella rilasciata per altre forme farmaceutiche o dosaggi, la soppressione della prima costituirà non una variazione ma un ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio.			
C.I.8 Introduzione di un nuovo sistema di farmacovigilanza	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) che non è stato valutato dall'autorità nazionale competente/dall'EMA per un altro prodotto dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio			II
b) che è stato valutato dall'autorità nazionale competente/dall'EMA per un altro prodotto dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*)		1	IB
Documenti da fornire			
1. La nuova descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza (DDSF).			
(*) <i>Nota:</i> questa variazione si applica nel caso in cui l'applicabilità di un sistema di farmacovigilanza già valutato dovrà essere valutata per le nuove autorizzazioni all'immissione in commercio interessate (ad esempio al momento del trasferimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio).			
C.I.9 Modifiche apportate a un sistema di farmacovigilanza esistente, come descritto nel DDSF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Modifica concernente la persona qualificata in materia di farmacovigilanza	1	1	IA_{IN}
b) Modifica delle coordinate della persona qualificata in materia di farmacovigilanza	1	2	IA_{IN}
c) Modifica delle modalità di supplenza della persona qualificata in materia di farmacovigilanza	1	2	IA_{IN}
d) Modifica della base di dati sulla sicurezza (ad esempio: introduzione di una nuova base di dati sulla sicurezza, compreso il trasferimento della raccolta di dati sulla sicurezza e/o l'analisi e la dichiarazione al nuovo sistema)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
e) Modifiche dei principali accordi contrattuali con altre persone o organizzazioni che svolgono un ruolo nel garantire il rispetto degli obblighi in materia di farmacovigilanza e sono descritti nel DDSF, in particolare in caso di subappalto della dichiarazione elettronica delle relazioni di sicurezza, delle principali basi di dati, nel rilevamento dei segnali o nell'elaborazione di relazioni periodiche aggiornate di sicurezza (PSUR)	1	2	IA_{IN}

f) Soppressione di temi oggetto di una o più procedure scritte che descrivono le attività di farmacovigilanza	1	2	IA _{IN}
g) Modifica del sito che svolge le attività di farmacovigilanza	1	2	IA _{IN}
h) Altre modifiche del DDSF che non hanno un impatto sul funzionamento del sistema di farmacovigilanza (ad esempio: modifica del luogo principale di magazzino/di archiviazione, modifiche di natura amministrativa, aggiornamento degli acronimi, modifiche nella designazione delle funzioni/procedure)	1	2	IA
i) Una o più modifiche del DDSF in seguito alla valutazione della stessa DDSF in relazione a un altro medicinale dello stesso titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio	4	2, 3	IA _{IN}

Condizioni

1. Il sistema di farmacovigilanza propriamente detto rimane immutato.
2. Il sistema di basi di dati è stato convalidato.
3. Il trasferimento di dati provenienti da altri sistemi di basi di dati è stato convalidato.
4. Le stesse modifiche del DDSF sono introdotte per tutti i medicinali dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (stessa versione finale della DDSF).

Documenti da fornire

1. L'ultima versione della DDSF comprendente: a) un curriculum vitae sinottico della nuova persona qualificata in materia di farmacovigilanza; b) la prova della registrazione della persona qualificata nel sistema EudraVigilance; e c) una nuova dichiarazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della persona qualificata relativa alla loro disponibilità e agli strumenti di notifica degli effetti indesiderati, firmata dalla nuova persona qualificata e dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e rendendo conto di qualunque altra modifica che abbia conseguenze, ad esempio per quanto riguarda l'organigramma.
2. L'ultima versione della DDSF e/o l'ultima versione degli addenda specifici ai prodotti, se necessario. Per il punto b), se le coordinate della persona qualificata non sono state inizialmente inserite nella DDSF, la presentazione di una versione rivista della DDSF non è necessaria/devono essere forniti solo formulari di domanda o una notifica.
3. Riferimento nella domanda/procedura e prodotto per il quale la modifica o le modifiche sono state accettate.

Nota riguardante i): la valutazione di una DDSF presentata come parte integrante di una nuova autorizzazione all'immissione in commercio/estensione/modifica può dare luogo a modifiche in questa DDSF su richiesta dell'autorità nazionale competente/dell'EMA. In questo caso, la stessa modifica o le stesse modifiche possono essere apportate alla DDSF in altre autorizzazioni all'immissione in commercio dello stesso titolare di autorizzazione all'immissione in commercio presentando una variazione (raggrupata) di tipo IA_{IN}.

C.II. MEDICINALI VETERINARI — MODIFICHE SPECIFICHE

C.II.1 Variazioni riguardanti la modifica o l'aggiunta di una specie non destinata alla produzione alimentare per la quale il prodotto è indicato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
C.II.2 Soppressione di una specie destinata o non destinata alla produzione alimentare per la quale il prodotto è indicato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Soppressione per motivi di sicurezza			II
b) Soppressione per motivi diversi dai motivi di sicurezza		1, 2	IB
Documenti da fornire			
1. Giustificazione della soppressione della specie per la quale il prodotto è indicato.			
2. Informazioni sul prodotto riviste.			
C.II.3 Modifiche concernenti il tempo di attesa per un medicinale veterinario	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
C.II.4 Variazioni concernenti 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	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

C.II.5 Variazioni concernenti la sostituzione di un ceppo per un vaccino veterinario contro l'influenza equina	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
C.II.6 Modifiche apportate all'etichettatura o al foglio illustrativo, che non sono collegate al riassunto delle caratteristiche del prodotto	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			IB

Nota: questo allegato non riguarda le modifiche apportate all'etichettatura o al foglio illustrativo che non sono collegate al riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medicinali per uso umano, tenuto conto del fatto che l'articolo 61, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE prevede una procedura di notifica specifica per tali modifiche. Dal momento che la direttiva 2001/82/CE non contiene una disposizione equivalente per i medicinali veterinari, tali modifiche sono coperte da questa variazione.

D. PMF/VAMF

D.1 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare del certificato VAMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA_{IN}

Condizioni

1. Il titolare del certificato VAMF rimane la stessa entità giuridica.

Documenti da fornire

1. Un documento formale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) da cui risulta il nuovo nome o il nuovo indirizzo.

D.2 Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare del certificato PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA_{IN}

Condizioni

1. Il titolare del certificato PMF rimane la stessa entità giuridica.

Documenti da fornire

1. Un documento formale emesso da un organismo ufficiale competente (ad esempio Camera di commercio) da cui risulta il nuovo nome o il nuovo indirizzo.

D.3 Modifica o trasferimento dell'attuale titolare del certificato PMF verso un nuovo titolare di certificato PMF, vale a dire verso un'altra entità giuridica	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Documenti da fornire

1. Un documento comprendente le coordinate (nome e indirizzo) dell'attuale titolare del PMF (cedente) e quelle della persona beneficiaria del trasferimento (il cessionario), nonché la data di esecuzione proposta, firmata dalle due imprese.
2. Copia dell'ultima pagina del certificato PMF «certificato di conformità con la legislazione dell'Unione del Master File del plasma (PMF) dell'EMA».
3. Prova della registrazione di un nuovo titolare (estratto del registro di commercio e sua traduzione in inglese), firmata dalle due imprese.
4. Conferma del trasferimento dell'insieme dei documenti PMF dopo la prima certificazione PMF al cessionario, firmata dalle due imprese.
5. Lettera d'autorizzazione comprendente le coordinate della persona incaricata della comunicazione tra l'autorità competente e il titolare del PMF, firmata dal cessionario.
6. Lettera d'impegno al fine di rispettare tutti gli impegni rimanenti e in sospeso (se del caso), firmata dal cessionario.

D.4 Modifica del nome e/o dell'indirizzo di un centro ematologico, compresi i centri di raccolta di sangue/plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1, 2, 3	IA

Condizioni

1. Il centro ematologico rimane la stessa entità giuridica.
2. La modifica è di natura amministrativa (fusione, acquisizione); modifica del nome del centro ematologico/centro di raccolta, a condizione che il centro ematologico rimanga lo stesso.

Documenti da fornire

1. Dichiarazione firmata secondo la quale la modifica non comporta alcun cambio del sistema di qualità nell'ambito del centro ematologico.
2. Dichiarazione firmata secondo la quale l'elenco dei centri di raccolta non è oggetto di modifica.
3. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.

D.5 Sostituzione o aggiunta di un centro di raccolta di sangue/plasma nell'ambito di un centro ematologico già incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2, 3	IB

Documenti da fornire

1. Dati epidemiologici concernenti i marcatori virali relativi al centro di raccolta di sangue/plasma vertenti sugli ultimi tre anni. Per i centri aperti di recente o quando i dati non sono ancora disponibili, dichiarazione secondo la quale i dati epidemiologici saranno forniti al momento del prossimo o dei prossimi aggiornamenti annuali.
2. Dichiarazione secondo la quale il centro di raccolta lavora alle stesse condizioni degli altri centri appartenenti al centro ematologico, come indicato nel contratto tipo tra il centro ematologico e il titolare del PMF.
3. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.

D.6 Soppressione o modifica dello statuto (operativo/non operativo) del centro o dei centri ematologici/del centro o dei centri utilizzati per la raccolta di sangue/plasma o per il controllo dei doni e dei plasma pool	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1, 2	1	IA

Condizioni

1. La soppressione o la modifica dello statuto non deve essere collegata a una questione di buone prassi di fabbricazione.
2. I centri ematologici e gli altri centri devono conformarsi alla legislazione in termini di ispezione, in caso di passaggio dallo statuto non operativo allo statuto operativo.

Documenti da fornire

1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.

D.7 Aggiunta di un nuovo centro ematologico per la raccolta di sangue/plasma non incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

D.8 Sostituzione o aggiunta di un centro per il controllo dei doni di sangue e/o dei plasma pool nell'ambito di un centro ematologico già incluso nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	IB

Documenti da fornire

1. Dichiarazione secondo la quale il controllo è realizzato secondo le stesse procedure operative standard e/o metodi di prova già accettati.
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.

D.9 Aggiunta di un nuovo centro ematologico per il controllo dei doni di sangue e di plasma pool non inserito nel PMF	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II

D.10 Sostituzione o aggiunta di uno o più nuovi centri ematologici nei quali il plasma è immagazzinato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1, 2	IB

Documenti da fornire

1. Dichiarazione secondo la quale il centro di magazzino funziona secondo le stesse procedure operative standard del centro ematologico già accettato/riconosciuto.
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.

D.11 Soppressione di un centro ematologico o di uno o più centri nei quali il plasma è immagazzinato	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA
Condizioni			
1. La soppressione non deve essere collegata a una questione di buone prassi di fabbricazione.			
Documenti da fornire			
1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.			
D.12 Sostituzione o aggiunta di un'organizzazione che interviene nel trasporto di plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	IB
Documenti da fornire			
1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compreso un elenco di tutti i centri ematologici che ricorrono a questa organizzazione di trasporto, una sintesi del sistema posto in essere per far sì che il trasporto si svolga in condizioni adeguate (durata, temperatura e conformità con le buone prassi di fabbricazione) e conferma della convalida delle condizioni di trasporto.			
D.13 Soppressione di un'organizzazione che interviene nel trasporto di plasma	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA
Condizioni			
1. La soppressione non deve essere collegata a questioni di buone prassi di fabbricazione.			
Documenti da fornire			
1. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF.			
D.14 Aggiunta di un kit di controllo munito della marchiatura CE per controllare i doni individuali come nuovo kit o in sostituzione di un kit esistente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA
Condizioni			
1. Il nuovo kit di controllo è munito della marchiatura CE.			
Documenti da fornire			
1. Elenco dei siti nei quali il kit di controllo è utilizzato.			
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese informazioni aggiornate sui controlli, come richiesto negli «orientamenti sui requisiti dei dati scientifici per un PMF».			
D.15 Aggiunta di un kit di controllo non munito della marchiatura CE per controllare i doni individuali in quanto nuovo kit o in sostituzione di un kit esistente	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il nuovo kit di controllo non è stato precedentemente approvato nel PMF da nessun centro di raccolta per il controllo dei doni di sangue			II
b) Il nuovo kit di controllo è stato approvato nel PMF da un altro o da più altri centri di raccolta per il controllo dei doni di sangue		1, 2	IA
Documenti da fornire			
1. Elenco dei centri nei quali il kit di controllo è attualmente utilizzato ed elenco di quelli nei quali sarà utilizzato.			
2. Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, comprese informazioni aggiornate sui controlli, come richiesti negli «orientamenti sui requisiti dei dati scientifici per un PMF».			
D.16 Modifica del kit/del metodo utilizzati per controllare i pool (test anticorpi o antigene o NAT)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
D.17 Introduzione o estensione della procedura di tenuta d'inventario	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1	IA
Condizioni			
1. La procedura di tenuta d'inventario è una procedura più rigorosa (ad esempio, liberazione solo dopo un nuovo controllo dei donatori).			

Documenti da fornire

- Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compresa la giustificazione dell'introduzione o dell'estensione del periodo di tenuta d'inventario, i siti sui quali la tenuta d'inventario ha luogo e, per qualunque modifica della procedura, un albero di decisione comprendente le nuove condizioni.

D.18 Soppressione del periodo di tenuta d'inventario o riduzione della sua durata	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	IB

Documenti da fornire

- Sezioni pertinenti aggiornate del fascicolo PMF.

D.19 Sostituzione o aggiunta di contenitori per sangue (ad esempio sacche ematiche, bottiglie)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) I nuovi contenitori per sangue sono muniti della marchiatura CE	1, 2	1	IA
b) I nuovi contenitori per sangue non sono muniti della marchiatura CE			II

Condizioni

- Il contenitore è munito della marchiatura CE.
- I criteri di qualità del sangue nel contenitore rimangono immutati.

Documenti da fornire

- Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compreso il nome del contenitore, del fabbricante, la specifica della soluzione anticoagulante, la conferma della marchiatura CE e il nome dei centri ematologici nei quali il contenitore è utilizzato.

D.20 Modifica concernente lo stoccaggio/il trasporto	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) condizioni di stoccaggio e/o di trasporto	1	1	IA
b) tempo di stoccaggio massimo per il plasma	1, 2	1	IA

Condizioni

- La modifica deve rendere più rigorose le condizioni ed essere conforme ai requisiti della farmacopea europea concernenti il plasma umano per frazionamento.
- Il tempo di stoccaggio massimo è più breve di prima.

Documenti da fornire

- Sezioni e allegati pertinenti aggiornati del fascicolo PMF, compresa una descrizione particolareggiata delle nuove condizioni, la conferma della convalida delle condizioni di stoccaggio/trasporto e il nome del centro o dei centri ematologici nei quali il cambio ha luogo (se necessario).

D.21 Introduzione di una prova per i marcatori virali quando questa introduzione avrà un impatto significativo sulla valutazione dei rischi virali	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
D.22 Modifica della preparazione dei plasma pool (metodo di fabbricazione, dimensioni del pool, stoccaggio dei campioni di plasma pool, ecc.)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
		1	IB

Documenti da fornire

- Sezioni pertinenti aggiornate del fascicolo PMF.

D.23 Modifica delle misure che sarebbero adottate se risultasse a posteriori che uno o più doni avrebbero dovuto essere esclusi dal trattamento (procedura «retrospettiva»)	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II