

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2021/17 DELLA COMMISSIONE
dell'8 gennaio 2021
che stabilisce un elenco di variazioni che non richiedono una valutazione conformemente al
regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 60, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

- (1) A norma del regolamento (UE) 2019/6 la Commissione è tenuta a stabilire un elenco delle modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le cosiddette variazioni, che non richiedono una valutazione per essere attuate. A tal fine la Commissione deve tenere conto dei criteri di cui all'articolo 60, paragrafo 2, di tale regolamento.
- (2) Il 30 agosto 2019 l'Agenzia europea per i medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004, ha fornito consulenza alla Commissione in merito a un elenco di variazioni che non richiedono una valutazione, sulla base del quadro attuale e classificando la maggior parte delle variazioni minori come non aventi alcun impatto sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia dei medicinali veterinari. La Commissione ha tenuto conto di tale consulenza, dei criteri di cui all'articolo 60, paragrafo 2, nonché di tutte le condizioni necessarie e di tutti i requisiti di documentazione più recenti al fine di garantire che le variazioni che non richiedono una valutazione non rappresentino un rischio per la salute pubblica o per la sanità animale o per l'ambiente.
- (3) Affinché determinate variazioni siano classificate come non richiedenti valutazione, devono essere soddisfatti diversi requisiti. È pertanto necessario elencare tali requisiti, comprese le condizioni e la documentazione che deve essere fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di mantenere aggiornato il fascicolo del prodotto. Il soddisfacimento dei requisiti costituirà la base per il rigetto o l'approvazione della variazione.
- (4) Per quanto riguarda le variazioni registrate nella banca dati dei medicinali dell'Unione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro o la Commissione, a seconda dei casi, dovrebbe registrare le informazioni relative alla tacita approvazione o al rigetto entro il termine amministrativo applicabile.
- (5) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Le variazioni elencate nell'allegato, che soddisfano i requisiti ad esse applicabili ivi stabiliti, non richiedono una valutazione.

⁽¹⁾ GUL 4 del 7.1.2019, pag. 43.

Articolo 2

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

Esso si applica a decorrere dal 28 gennaio 2022.

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

Fatto a Bruxelles, l'8 gennaio 2021

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN

Variazioni che non richiedono una valutazione

| Numero | Variazione | Requisiti | |
|--------|---|---|---|
| | | Condizioni | Documenti da fornire |
| A | Modifiche amministrative | | |
| 1 | Modifica del nome, dell'indirizzo o dei contatti: | | |
| a) | — del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere la stessa entità giuridica. | |
| b) | — di un fabbricante o fornitore della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente o del prodotto intermedio utilizzati nella fabbricazione della sostanza attiva o di un sito di controllo della qualità (se specificato nel fascicolo) se nel fascicolo approvato non è compreso un certificato di conformità alla Farmacopea europea (CEP) | Il sito di fabbricazione o di controllo della qualità e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il fabbricante o fornitore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. | |
| c) | — di un titolare di un Master File della sostanza attiva (ASMF) | Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il titolare dell'ASMF deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. | «Lettera di accesso» all'ASMF aggiornata. |
| d) | — di un fabbricante di un eccipiente (se specificato nel fascicolo) | Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il fabbricante deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. | |
| e) | — di un fabbricante o importatore del prodotto finito (compresi i siti di rilascio dei lotti o di controllo della qualità) | Il sito di fabbricazione e tutte le operazioni di fabbricazione devono rimanere gli stessi. Il fabbricante o importatore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. | |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 2 | Modifica della denominazione (di fantasia) del medicinale veterinario | L'esame dell'accettabilità della nuova denominazione da parte dell'Agenzia o dell'autorità nazionale competente, a seconda dei casi, deve essere terminato e aver dato esito positivo. | |
| 3 | Modifica della denominazione della sostanza attiva o di un eccipiente | La sostanza deve rimanere la stessa. Per i medicinali veterinari per le specie destinate alla produzione di alimenti, la voce relativa a tale sostanza nel regolamento (CE) n. 470/2009 deve essere modificata prima dell'attuazione di questa modifica. | |
| 4 | Modifica del codice ATCvet | La modifica può essere introdotta solo in seguito alla modifica del codice ATCvet nel relativo indice. | |
| | | | |
| B | Modifiche della parte del fascicolo relativa alla qualità | | |
| 1 | Modifica del nome, dell'indirizzo o dei contatti di un fornitore di un componente del confezionamento o di un dispositivo del prodotto finito (se menzionato nel fascicolo) | Il fornitore deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni. Il sito di fabbricazione deve rimanere lo stesso. | |
| 2 | Modifica della nomenclatura ⁽¹⁾ del materiale del confezionamento primario del prodotto finito | La modifica può essere introdotta solo in seguito alla modifica del nome del contenitore nella banca dati dei termini standard sul sito web della Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute. | |
| 3 | Soppressione di: | | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| a) | — un sito di fabbricazione per una sostanza attiva, un prodotto intermedio o un prodotto finito, un sito di confezionamento, un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, un sito in cui si svolge il controllo dei lotti o un fornitore di un materiale di partenza per una sostanza attiva, un reagente o un eccipiente (se menzionato nel fascicolo) | La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione. Deve rimanere almeno un sito o un fabbricante, secondo quanto precedentemente autorizzato, che svolge la stessa funzione di quello o di quelli interessati dalla soppressione. Deve rimanere almeno un sito o un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti nell'Unione europea o nello Spazio economico europeo. | |
| b) | — un processo di fabbricazione della sostanza attiva o del prodotto finito, compreso un prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito se è già approvata un'alternativa | Il prodotto finito, la sostanza attiva, i prodotti intermedi o i materiali in lavorazione utilizzati nella fabbricazione del prodotto finito devono continuare ad essere conformi alle specifiche approvate. La soppressione non deve essere dovuta a gravi lacune concernenti la fabbricazione. | |

| | | | |
|----|---|---|---|
| c) | — una prova in corso di fabbricazione della sostanza attiva non significativa (ad esempio la soppressione di una prova in corso di fabbricazione obsoleta) | <p>La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione.</p> <p>La modifica non deve riguardare una prova in corso di fabbricazione critica e non deve poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche della sostanza attiva, del materiale di partenza, del prodotto intermedio o del reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva.</p> | Tabella comparativa della prova in corso di fabbricazione precedente e di quella nuova. |
| d) | — un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto) relativo a <ul style="list-style-type: none"> — una sostanza attiva; — un materiale di partenza; — un prodotto intermedio o un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva | <p>La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione.</p> <p>La modifica non deve riguardare un parametro di specifica critico o poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche della sostanza attiva, del materiale di partenza, del prodotto intermedio o del reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva.</p> | Tabella comparativa delle specifiche precedenti e di quelle nuove. |
| e) | — una procedura di prova <ul style="list-style-type: none"> — per la sostanza attiva o un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio della sostanza attiva; — per il confezionamento primario della sostanza attiva; — per un eccipiente o il prodotto finito; — per il confezionamento primario del prodotto finito | Una procedura di prova alternativa deve già essere stata autorizzata dall'autorità nazionale competente o dall'Agenzia, e tale procedura di prova non è stata aggiunta mediante una procedura di variazione conformemente all'articolo 61 del regolamento (UE) 2019/6. | |
| f) | — uno dei contenitori per il trasporto alla rinfusa o dei contenitori finali autorizzati (compreso il confezionamento di una sostanza attiva) o del confezionamento primario del prodotto finito che non comporta la soppressione completa di un dosaggio o di una forma farmaceutica | Se opportuno, le presentazioni restanti del prodotto devono essere adatte alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento definite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. | |
| g) | — un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto) nei parametri o nei limiti di specifica del confezionamento primario della sostanza attiva o del prodotto finito | <p>La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione del materiale di confezionamento primario né la conservazione della sostanza attiva o del prodotto finito.</p> <p>La modifica non deve riguardare un parametro critico o poter incidere sull'identità o sulla qualità del confezionamento primario.</p> | Tabella comparativa delle specifiche precedenti e di quelle nuove. |

| | | | |
|----|---|---|--|
| h) | — un protocollo di gestione delle modifiche (<i>Change Management Protocol, CMP</i>) approvato relativo alla sostanza attiva o al prodotto finito | La modifica non deve derivare da un evento imprevisto o da un risultato fuori specifica durante l'attuazione delle modifiche descritte nel protocollo. | |
| i) | — uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione | La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico. La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza, la sicurezza o l'efficacia del prodotto finito. | |
| j) | — un contenitore di solvente o diluente dalla confezione | La forma farmaceutica deve rimanere invariata. Devono esistere mezzi alternativi adeguati per ottenere il solvente o il diluente necessari per un uso sicuro ed efficace. | |
| k) | — una prova in corso di fabbricazione non significativa (ad esempio la soppressione di una prova obsoleta) durante la fabbricazione del prodotto finito | La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione. La modifica non deve riguardare un parametro critico o poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche del prodotto finito o del materiale di partenza, del prodotto intermedio o del reagente utilizzati nel processo di fabbricazione del prodotto finito. | Tabella comparativa delle prove e dei limiti in corso di fabbricazione precedenti e di quelli nuovi. |
| l) | — informazioni sulla frequenza delle prove effettuate dal fabbricante del prodotto finito su un eccipiente o una sostanza attiva o sul materiale di confezionamento per il confezionamento primario di una sostanza attiva o del prodotto finito, se menzionate nel fascicolo | | |
| m) | — un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto) nei parametri o nei limiti di specifica di un eccipiente | La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione. La modifica non deve riguardare un parametro critico o poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche dell'eccipiente. | Tabella comparativa dei parametri o dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi. |
| n) | — un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto, come odore e sapore, o della prova di identificazione per un materiale colorante o aromatizzante) nei parametri o nei limiti di specifica del prodotto finito | La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione. La modifica non deve riguardare un parametro critico o poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche del prodotto finito. | Tabella comparativa dei parametri o dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi. |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | o) — un dosatore o un dispositivo di somministrazione | La modifica non deve avere impatto sulla somministrazione, sull'uso o sulla sicurezza del prodotto finito. | |
| | p) — un parametro di specifica non significativo (ad esempio soppressione di un parametro obsoleto) relativo a un dosatore o a un dispositivo di somministrazione | La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione. La modifica non deve riguardare un parametro critico o poter incidere sull'identità o la qualità del dosatore o del dispositivo di somministrazione. | Tabella comparativa delle specifiche precedenti e di quelle nuove. |
| | q) — una procedura di prova di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione | Una procedura di prova alternativa deve già essere stata approvata dall'autorità nazionale competente o dall'Agenzia. | |
| | r) — dimensioni della confezione del prodotto finito | Le dimensioni della confezione rimanenti devono corrispondere alla posologia e alla durata di trattamento approvate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. | |
| | s) — un fornitore di componenti del confezionamento o di dispositivi (se menzionato nel fascicolo) | La modifica non deve comprendere la soppressione di componenti del confezionamento o di dispositivi. | |
| | t) — un CEP — per una sostanza attiva; — per un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — per un eccipiente | Nel fascicolo deve rimanere almeno un fabbricante per la stessa sostanza. | |
| | u) — un CEP relativamente all'encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE) — per una sostanza attiva; — per un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio di una sostanza attiva; — per un eccipiente | Nel fascicolo deve rimanere almeno un fabbricante per la stessa sostanza. | |
| | v) — una forma farmaceutica o un dosaggio ⁽²⁾ | Le forme o i dosaggi rimanenti devono essere adatti a consentire il dosaggio accurato del prodotto e la durata di trattamento senza dover ricorrere a presentazioni multiple (ed esempio più pipette o compresse) o a dosi suddivise non approvate (ad esempio mezze compresse che non sono ancora state autorizzate). | |
| 4 | Modifiche del processo di produzione o della conservazione di una sostanza attiva se il relativo fascicolo approvato (compresi il materiale di partenza, il reagente o il prodotto intermedio) non comprende nessun CEP | Per i materiali di partenza e i reagenti, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali) devono essere identiche a quelle già approvate. Per i prodotti intermedi e le sostanze attive, le specifiche (compresi i controlli in corso di fabbricazione e i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (compresa la dimensione dei lotti) e il procedimento dettagliato di sintesi devono essere identici a quelli già approvati. | |

| | | | |
|----|---|--|--|
| a) | — modifica del fabbricante della sostanza attiva (compresi i pertinenti siti di controllo della qualità) | <p>La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica.</p> <p>La modifica non deve essere applicabile a una sostanza vegetale o a una preparazione vegetale in un medicinale vegetale.</p> <p>Il nuovo fabbricante deve fare parte dello stesso gruppo farmaceutico del fabbricante attualmente approvato ed essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>La modifica non deve poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche della sostanza attiva, del materiale di partenza, del prodotto intermedio o del reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva.</p> | <p>La modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo deve essere effettuata, ove opportuno, per:</p> <ul style="list-style-type: none"> — i dati relativi alla TSE, — i dati relativi ai lotti, — la dichiarazione della persona qualificata e — la conferma della conformità alle buone pratiche di fabbricazione (<i>Good Manufacturing Practices, GMP</i>) |
| b) | — modifiche delle modalità del controllo della qualità per la sostanza attiva: sostituzione o aggiunta di un sito in cui si effettuano il controllo dei lotti o le prove della sostanza attiva | <p>La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica.</p> <p>Il nuovo fabbricante o il nuovo sito deve essere già integrato nel sistema informatico dell'Unione che conserva e fornisce i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il trasferimento di metodo dal sito precedente a quello nuovo deve essere stato completato con successo.</p> | |
| c) | — introduzione di un nuovo sito di micronizzazione per il fabbricante della sostanza attiva (compresi i pertinenti siti di controllo della qualità) | <p>La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica.</p> <p>Il nuovo fabbricante o il nuovo sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>La modifica non deve provocare un'alterazione delle proprietà fisico-chimiche.</p> <p>La specifica della sostanza attiva relativa alla dimensione delle particelle e il corrispondente metodo analitico devono rimanere gli stessi.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per la dichiarazione della persona qualificata e dati comparativi relativi ai lotti del sito precedente e di quello nuovo, ove opportuno.</p> |
| d) | — nuovo sito di conservazione per la banca di cellule madri (<i>Master Cell Bank</i>) o per le banche cellulari di lavorazione (<i>Working Cell Banks</i>) per il fabbricante di un materiale di partenza, di un reagente o di un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva, o della sostanza attiva stessa. | <p>Le condizioni di conservazione, il periodo di validità e le specifiche non possono essere modificati.</p> <p>Il nuovo fabbricante o il nuovo sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> | |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 5 | Riduzione del periodo di ripetizione della prova o del periodo di conservazione se il fascicolo approvato non comprende un CEP relativo al periodo di ripetizione della prova. | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese le specifiche e la conferma della stabilità, ove opportuno. |
| 6 | Adozione di condizioni di conservazione più restrittive: | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, comprese le specifiche e la conferma della stabilità, ove opportuno. |
| a) | — per lo standard di riferimento (se menzionato nel fascicolo) | | |
| b) | — per la sostanza attiva | | |
| 7 | Modifica di un protocollo di stabilità approvato di una sostanza attiva (compresi materiale di partenza, reagente o prodotto intermedio) | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche della sostanza attiva. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresi i risultati di adeguati studi di stabilità in tempo reale. |
| 8 | Attuazione delle modifiche previste in un protocollo di gestione delle modifiche (<i>Change Management Protocol, CMP</i>) approvato per la sostanza attiva | La modifica deve essere conforme al CMP approvato e i risultati degli studi effettuati devono indicare che i criteri di accettazione predefiniti specificati nel protocollo sono soddisfatti. L'attuazione della modifica non deve richiedere ulteriori dati giustificativi per il CMP. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 9 | Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) della sostanza attiva o del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva | La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva sterile o a una sostanza biologica o immunologica. La modifica non deve compromettere la riproducibilità del processo. La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. Le modifiche dei metodi di fabbricazione devono essere dovute unicamente al passaggio a dimensioni superiori o inferiori, ad esempio all'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse. I lotti sottoposti a prova devono avere la dimensione di lotto proposta. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresi i dati relativi ai lotti, ove opportuno. |
| a) | — fino a 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata | La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. | |

| | | | |
|----|--|---|--|
| | b) — sino a 10 volte inferiore | | |
| | c) — più di 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata | <p>I prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi utilizzati nel processo devono rimanere gli stessi.</p> <p>La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate.</p> <p>La modifica non deve provocare un'alterazione del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze, della potenza o delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva.</p> <p>La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF.</p> | |
| 10 | Modifiche delle prove o dei limiti in corso di fabbricazione applicati durante la fabbricazione della sostanza attiva | <p>La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica.</p> <p>La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione, ad esempio nuove impurezze non qualificate, modifica dei limiti di impurezza totali.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il nuovo metodo di prova, la convalida e i dati relativi ai lotti, ove opportuno.</p> <p>Tabella comparativa delle prove e dei limiti in corso di fabbricazione precedenti e di quelli nuovi.</p> |
| | a) — rafforzamento dei limiti in corso di fabbricazione | <p>La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime.</p> | |
| | b) — aggiunta di nuove prove e di nuovi limiti in corso di fabbricazione | <p>I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.</p> <p>Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea.</p> | |
| 11 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un prodotto intermedio o di un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva o del confezionamento primario della sostanza attiva | <p>La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione (ad esempio nuove impurezze non qualificate o modifica dei limiti di impurezza totali).</p> <p>La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che non sia stata precedentemente valutata e concordata nell'ambito di una misura di follow-up in una procedura precedente a norma del regolamento (UE) 2019/6.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi.</p> |

| | | | |
|----|---|---|--|
| a) | — rafforzamento dei limiti di specifica per i medicinali veterinari soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo (<i>Official Control Authority Batch Release</i> , OCABR) | La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. | |
| b) | — rafforzamento dei limiti di specifica di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un prodotto intermedio o di un reagente utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva | La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. | |
| c) | — rafforzamento dei limiti di specifica del confezionamento primario della sostanza attiva | La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | |
| d) | — aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova | Il nuovo metodo di prova non deve riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea. La modifica non deve riguardare un'impurezza genotossica. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il nuovo metodo e la convalida, e per i dati relativi ai lotti, ove opportuno. |
| 12 | Modifiche minori: | | |
| a) | — a una procedura di prova approvata — per la sostanza attiva; — per il prodotto finito; — per il confezionamento primario della sostanza attiva o del prodotto finito; — di un dosatore o un dispositivo di somministrazione | Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica. Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. 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). | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo e dati di convalida comparativi, ove opportuno. |

| | | | |
|----|---|--|--|
| b) | <ul style="list-style-type: none"> — a una procedura di prova approvata — per un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — per un eccipiente | <p>Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica.</p> <p>Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.</p> <p>Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate.</p> <p>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).</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo e dati comparativi, ove opportuno. |
| c) | <ul style="list-style-type: none"> — a una procedura di prova approvata per una prova in corso di fabbricazione — per la sostanza attiva; — per il prodotto finito; | <p>Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica.</p> <p>Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.</p> <p>Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate.</p> <p>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).</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| d) | — del processo di fabbricazione di una sostanza attiva | <p>La modifica non deve essere applicabile a una sostanza attiva biologica o immunologica.</p> <p>La modifica non deve riguardare la provenienza geografica, il metodo di fabbricazione o la produzione di un medicinale vegetale.</p> <p>La modifica può riguardare solo una forma farmaceutica orale solida a rilascio immediato o una soluzione orale e non deve provocare un'alterazione del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche.</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |

| | | | |
|----|---|---|--|
| | | La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF. Le fasi di fabbricazione devono rimanere le stesse. | |
| e) | — della sintesi o dell'estrazione di un eccipiente che non figura nella farmacopea (se descritto nel fascicolo) o di un nuovo eccipiente | Gli eccipienti e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori, i solventi o i controlli in corso di fabbricazione devono continuare ad essere conformi alle specifiche approvate (ad esempio il profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze). Gli adiuvanti e i conservanti devono essere esclusi dall'ambito di applicazione di questa voce. I metodi di sintesi e le specifiche devono essere identici e non devono esservi modifiche delle proprietà fisico-chimiche. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per i dati relativi ai lotti, i dati comparativi e le specifiche, ove opportuno. |
| f) | — a un intervallo di limiti in corso di fabbricazione per il prodotto finito | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. La modifica deve riguardare una prova in corso di fabbricazione, che fa anche parte della specifica del prodotto finito al momento del rilascio, e il nuovo intervallo di limiti in corso di fabbricazione deve rientrare nei limiti di rilascio approvati. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei limiti in corso di fabbricazione precedenti e di quelli nuovi. |
| g) | — a un protocollo di gestione delle modifiche (<i>Change Management Protocol, CMP</i>) approvato per la sostanza attiva che non modifica la strategia definita nel protocollo | I prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi utilizzati nel processo devono rimanere gli stessi. La sostanza attiva e tutti i prodotti intermedi, i reagenti, i catalizzatori o i solventi devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate. Non devono esservi alterazioni del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche. La modifica non deve riguardare la parte riservata di un ASMF. Le modifiche devono rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. Nel caso di prodotti biologici, la modifica deve essere possibile solo se non è richiesta la comparabilità. Devono essere escluse le modifiche della provenienza geografica, del metodo di fabbricazione o della produzione di una sostanza vegetale o di una preparazione vegetale di un medicinale vegetale. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 13 | Modifiche di una procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta) per un reagente utilizzato nel processo di fabbricazione della sostanza attiva o nel confezionamento primario della sostanza attiva: | Il nuovo metodo di prova non deve riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per i dati di convalida comparativi, ove opportuno. |
| a) | — per un reagente, non avente effetti significativi sulla qualità generale della sostanza attiva | La sostanza attiva non deve essere una sostanza biologica o immunologica. Non devono essere effettuate modifiche dei limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. 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). I risultati degli adeguati studi di convalida, effettuati conformemente agli orientamenti applicabili, mostrano che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. | |
| b) | — per il confezionamento primario della sostanza attiva | La sostanza attiva non deve essere una sostanza biologica o immunologica. Se la modifica riguarda la sostituzione di un metodo, essa non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che non sia stata precedentemente valutata e concordata nel quadro di una misura di follow-up in una procedura precedente a norma del regolamento (UE) 2019/6. | Un documento contenente l'elenco dei risultati comparativi della convalida o, se giustificato, dei risultati comparativi di analisi da cui emerga che la prova precedente e quella nuova sono equivalenti. |
| 14 | Modifica della composizione qualitativa o quantitativa del confezionamento primario per la sostanza attiva | Devono essere escluse le formulazioni sterili o liquide o le sostanze attive biologiche o immunologiche. Il nuovo materiale di confezionamento deve essere almeno equivalente al materiale approvato per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti e non devono verificarsi interazioni tra il contenuto e il materiale di confezionamento. Devono essere stati avviati studi di stabilità conformemente al protocollo di stabilità vigente approvato e alle condizioni della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH); i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa la conferma della stabilità. Se il nuovo confezionamento è più resistente del confezionamento precedente, gli studi che sono appena stati avviati devono essere conclusi e i dati devono essere forniti immediatamente dopo alle autorità competenti. |

| | | | |
|----|--|--|--|
| | | tre mesi. Il profilo di stabilità deve essere simile alla situazione registrata attualmente. Se il nuovo confezionamento è tuttavia più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità relativi a un periodo di tre mesi non è più richiesta. | |
| 15 | Aggiunta o modifica di una confezione calendario per una dimensione della confezione già registrata nel fascicolo | Il materiale di confezionamento primario deve rimanere lo stesso. | |
| 16 | Modifica o aggiunta di impressioni, rilievi o altre marcature compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il prodotto finito | La modifica non deve avere impatto sulla somministrazione, sull'uso o sulla sicurezza del prodotto finito. Le specifiche relative al rilascio e al periodo di validità del prodotto finito non devono essere state modificate, tranne che per l'apparenza. L'inchiostro deve essere conforme alle disposizioni pertinenti della legislazione farmaceutica. La modifica non deve riguardare le compresse incise destinate ad essere divise in dosi uguali. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 17 | Modifica della forma o delle dimensioni della forma farmaceutica di compresse a rilascio immediato, capsule, supposte e pessari | Il profilo di dissoluzione del prodotto deve rimanere invariato. Per i medicinali vegetali, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il nuovo tempo di disgregazione del prodotto deve essere paragonabile al precedente. Le specifiche relative al rilascio e alla scadenza del prodotto non devono essere state modificate. La composizione qualitativa o quantitativa e la massa media devono rimanere invariate. La modifica non deve riguardare le compresse incise destinate ad essere divise in dosi uguali. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 18 | Modifiche della composizione (eccipienti) di un prodotto finito non sterile | La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico. La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza, le caratteristiche fisiche, la sicurezza o l'efficacia del prodotto finito. Devono essere stati avviati studi di stabilità conformemente al protocollo di stabilità vigente approvato e alle condizioni della Cooperazione internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali veterinari (VICH); i pertinenti parametri di | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa la conferma della stabilità. |

| | | | |
|----|--|--|--|
| | | <p>stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Il profilo di stabilità deve essere simile alla situazione registrata attualmente.</p> | |
| a) | — aumento o riduzione di uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione | <p>Le modifiche quantitative non devono essere superiori a +/- 10 % dell'attuale concentrazione del componente.</p> <p>Non devono esservi modifiche delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).</p> <p>Le specifiche del prodotto finito devono essere state aggiornate solo per quanto riguarda l'apparenza, l'odore o il gusto ed eventualmente la soppressione di una prova di identificazione.</p> <p>Per i medicinali veterinari per uso orale, la modifica non deve incidere negativamente sull'assorbimento da parte delle specie animali bersaglio.</p> | |
| b) | — adattamenti di scarsa rilevanza della composizione quantitativa del prodotto finito per quanto riguarda gli eccipienti | <p>Le modifiche quantitative non devono essere superiori a +/- 10 % dell'attuale concentrazione del componente.</p> <p>La modifica non deve avere impatto sulle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).</p> <p>Per le forme farmaceutiche orali solide, il profilo di dissoluzione del prodotto modificato deve essere determinato su almeno due lotti su scala pilota e deve essere paragonabile al precedente. Non devono verificarsi differenze significative per quanto riguarda la comparabilità. Per i medicinali vegetali, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del prodotto modificato deve essere paragonabile al precedente.</p> <p>La modifica non deve essere la conseguenza di problemi di stabilità e non deve comportare rischi potenziali per la sicurezza, ad esempio differenziazione tra dosaggi.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Un certificato di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuovo componente di origine animale a rischio TSE oppure, ove applicabile, prove documentali che la fonte specifica di materiale a rischio TSE è stata precedentemente valutata dall'autorità competente ed è risultata conforme all'attuale Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario. Per ciascuno di tali materiali devono essere incluse le seguenti informazioni: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo.</p> |

| | | | |
|----|---|--|--|
| c) | — aggiunta o sostituzione di uno o più componenti del sistema di aromatizzazione o di colorazione | <p>La modifica non deve avere impatto sulle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica (ad esempio tempi di disgregazione, profilo di dissoluzione).</p> <p>Per i medicinali veterinari per le specie destinate alla produzione di alimenti, la voce relativa a tale sostanza nel regolamento (CE) n. 470/2009 deve essere modificata prima dell'attuazione di questa modifica.</p> <p>Per le forme farmaceutiche orali solide, il profilo di dissoluzione del prodotto modificato deve essere determinato su almeno due lotti su scala pilota e deve essere paragonabile al precedente. Non devono verificarsi differenze significative per quanto riguarda la comparabilità. Per i medicinali vegetali, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del prodotto modificato deve essere paragonabile al precedente.</p> <p>La modifica non deve essere la conseguenza di problemi di stabilità e non deve comportare rischi potenziali per la sicurezza (ad esempio differenziazione tra dosaggi).</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Un certificato di conformità alla Farmacopea europea per qualunque nuovo componente di origine animale a rischio TSE oppure, ove applicabile, prove documentali che la fonte specifica di materiale a rischio TSE è stata precedentemente valutata dall'autorità competente ed è risultata conforme all'attuale Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali per uso umano o veterinario. Per ciascuno di tali materiali devono essere incluse le seguenti informazioni: nome del fabbricante, specie e tessuti da cui il materiale è derivato, paese di origine degli animali di partenza e utilizzo.</p> |
| 19 | Modifica del peso del rivestimento delle forme farmaceutiche orali o del peso dell'involucro delle capsule delle forme farmaceutiche orali solide | <p>La modifica non deve essere la conseguenza di problemi di stabilità e non deve comportare rischi potenziali per la sicurezza (ad esempio differenziazione tra dosaggi).</p> <p>Per i medicinali veterinari per uso orale, il rivestimento non deve costituire un fattore critico per il meccanismo di rilascio e la modifica non deve avere impatto sull'assorbimento da parte delle specie animali bersaglio.</p> <p>Le specifiche del prodotto finito devono essere aggiornate unicamente per quanto riguarda il peso e le dimensioni, ove applicabile.</p> <p>Il profilo di dissoluzione del prodotto modificato deve essere determinato su almeno due lotti su scala pilota e deve essere paragonabile al precedente. Per i medicinali vegetali, per i quali le prove di dissoluzione potrebbero non essere realizzabili, il tempo di disgregazione del prodotto modificato deve essere paragonabile al precedente.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa la conferma della stabilità.</p> |

| | | | |
|----|---|--|--|
| | | Devono essere stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni VICH, i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e al momento dell'attuazione il richiedente deve disporre di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. | |
| 20 | Sostituzione o aggiunta di un sito di confezionamento primario di un prodotto finito non sterile | <p>La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico.</p> <p>Il sito di confezionamento primario deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il sito deve essere adeguatamente autorizzato a fabbricare la forma farmaceutica o il prodotto in questione e ispezionato con esito soddisfacente.</p> <p>Il programma di convalida deve essere disponibile oppure la convalida della fabbricazione presso il nuovo sito deve essere stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti su scala di produzione, ove opportuno.</p> <p>Se il sito di fabbricazione e il sito di confezionamento primario sono diversi, le condizioni di trasporto e di stoccaggio alla rinfusa devono essere precisate e convalidate.</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 21 | Sostituzione o aggiunta di un sito di confezionamento secondario di un prodotto finito | <p>Il sito di confezionamento secondario deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il sito deve essere adeguatamente autorizzato a fabbricare la forma farmaceutica o il prodotto in questione e ispezionato con esito soddisfacente.</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 22 | Modifica dell'importatore, delle modalità di controllo dei lotti e del controllo di qualità (sostituzione o aggiunta di un sito) per un prodotto finito | <p>Il sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il sito deve essere adeguatamente autorizzato e ispezionato con esito soddisfacente.</p> <p>La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico.</p> <p>Il trasferimento di metodo dal sito precedente a quello nuovo deve essere stato completato con successo.</p> | |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 23 | Sostituzione o aggiunta di un fabbricante di un prodotto finito responsabile dell'importazione | <p>Il sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il sito deve essere adeguatamente autorizzato e ispezionato con esito soddisfacente.</p> | |
| 24 | Sostituzione o aggiunta di un fabbricante responsabile del rilascio dei lotti, compresi il controllo dei lotti o le prove di un prodotto finito non sterile | <p>Il fabbricante o il sito deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> <p>Il sito deve essere adeguatamente autorizzato e ispezionato con esito soddisfacente.</p> <p>La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico.</p> <p>Il trasferimento di metodo dal sito precedente a quello nuovo deve essere stato completato con successo.</p> | |
| 25 | Modifica del materiale di confezionamento di un prodotto non confezionato (bulk) (prodotto intermedio) non in contatto con la formulazione del prodotto non confezionato (bulk) (compresa la sostituzione o l'aggiunta) | <p>Le fasi di fabbricazione devono rimanere le stesse. Il prodotto finito, i prodotti intermedi o i controlli in corso di fabbricazione impiegati nella fabbricazione del prodotto finito devono continuare a essere conformi alle specifiche approvate.</p> <p>Il confezionamento secondario non deve avere un ruolo funzionale nella stabilità del prodotto non confezionato (bulk) o, se lo ha, non deve essere meno protettivo di quello approvato.</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 26 | Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del prodotto finito: | <p>La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico.</p> <p>La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. La modifica non deve avere impatto sulla riproducibilità o sulla consistenza del prodotto.</p> <p>Le modifiche del metodo di fabbricazione o dei controlli in corso di fabbricazione devono essere dovute unicamente alla modifica della dimensione del lotto, ad esempio all'utilizzo di attrezzature di dimensioni diverse. Deve essere disponibile un programma di convalida oppure la convalida della fabbricazione deve essere stata effettuata con successo conformemente al protocollo in vigore con almeno tre lotti della nuova dimensione conformemente agli orientamenti applicabili.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Ove opportuno devono essere forniti i numeri dei lotti, la dimensione del lotto corrispondente, la data di fabbricazione dei lotti ⁽³⁾ utilizzati nello studio di convalida e la data di convalida o il protocollo (programma) di convalida.</p> |
| a) | — fino a 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata di una forma farmaceutica orale a rilascio immediato o di una forma farmaceutica liquida non sterile | La dimensione del lotto non può essere più di 10 volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. | |

| | | | |
|----|--|--|---|
| | b) — fino a 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata per la forma farmaceutica gas medicinale | La dimensione del lotto non può essere più di 10 volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. | |
| | c) — fino a 10 volte inferiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata di una forma farmaceutica orale a rilascio immediato o di una forma farmaceutica liquida non sterile | La dimensione del lotto non può essere più di 10 volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. | |
| | d) — fino a 10 volte inferiore per la forma farmaceutica gas medicinale | La dimensione del lotto non può essere più di 10 volte superiore o inferiore alla dimensione del lotto prevista quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. | |
| | e) — più di 10 volte superiore alla dimensione del lotto inizialmente approvata per una forma farmaceutica orale solida a rilascio immediato | | Dati di stabilità relativi a tre mesi per almeno un lotto pilota alle condizioni VICH. |
| 27 | Modifica delle prove o dei limiti in corso di fabbricazione applicati durante la fabbricazione del prodotto finito: | La modifica non deve riguardare un impegno o un evento imprevisto durante la fabbricazione. La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche del prodotto finito, dei prodotti intermedi o dei materiali in lavorazione. | Tabella comparativa delle prove o dei limiti in corso di fabbricazione precedenti e di quelli nuovi. |
| | a) — rafforzamento dei limiti in corso di fabbricazione | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| | b) — aggiunta di nuove prove e di nuovi limiti in corso di fabbricazione | I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida, i dati relativi ai lotti e i dati comparativi pertinenti. |
| 28 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica di un eccipiente | La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6). | |

| | | | |
|----|---|---|---|
| | | La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione, ad esempio nuove impurezze non qualificate o modifica dei limiti di impurezza totali. | |
| a) | — rafforzamento dei limiti di specifica | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | |
| b) | — aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova | I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il nuovo metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea. La modifica non deve riguardare un'impurezza genotossica. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida, i dati relativi ai lotti e i dati comparativi pertinenti. |
| 29 | Modifica della fonte di un eccipiente o di un reagente a rischio TSE da un materiale a rischio TSE a un materiale di origine vegetale o sintetica | Le specifiche relative all'eccipiente, al rilascio del prodotto finito e alla scadenza devono rimanere le stesse. La modifica non deve riguardare un eccipiente o un reagente utilizzato nella fabbricazione di una sostanza attiva biologica o immunologica o in un medicinale biologico o immunologico. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Dichiarazione del fabbricante o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attestante che il materiale è puramente di origine vegetale o sintetica. |
| 30 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica del prodotto finito: | La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che la documentazione giustificativa non sia già stata valutata e approvata nel contesto di un'altra procedura a norma del regolamento (UE) 2019/6. La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione, ad esempio nuove impurezze non qualificate o modifica dei limiti di impurezza totali. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi. |
| a) | — rafforzamento dei limiti di specifica | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | |

| | | | |
|----|--|---|---|
| b) | — rafforzamento dei limiti di specifica per i prodotti finiti soggetti al rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | |
| c) | — aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova | I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea. La modifica non deve riguardare le impurità (anche genotossiche) o la dissoluzione. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida, i dati relativi ai lotti e i dati comparativi pertinenti. |
| d) | — aggiornamento del fascicolo al fine di conformarsi alle disposizioni di una monografia generale aggiornata della Farmacopea europea per il prodotto finito | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. La modifica non deve riguardare le impurità (anche genotossiche) o la dissoluzione. | |
| 31 | L'uniformità delle unità di dose è introdotta in sostituzione del metodo attualmente registrato | La modifica deve seguire le modifiche alla norma della Farmacopea europea 2.9.5 Uniformità di massa o alla norma della Farmacopea europea 2.9.6 Uniformità di contenuto. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi. |
| 32 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica del prodotto finito per descrivere più accuratamente l'apparenza del prodotto | La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione o delle prove del prodotto finito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi. |
| 33 | Modifica della procedura di prova del prodotto finito per renderla conforme alla Farmacopea europea: | La modifica non deve riguardare i limiti di impurezza totali; non devono essere rilevate nuove impurezze non qualificate. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |

| | | | |
|----|---|---|---|
| | | <p>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).</p> <p>Il metodo di prova non deve essere un metodo biologico, immunologico o immunochimico, né un metodo che utilizza un reagente biologico per una sostanza attiva biologica, a meno che non si tratti di un metodo microbiologico standard menzionato nella farmacopea.</p> | |
| a) | — aggiornamento della procedura di prova per renderla conforme alla monografia generale aggiornata della Farmacopea europea | | |
| b) | — aggiornamento della procedura di prova per rispecchiare la conformità alla Farmacopea europea ed eliminare il riferimento a un metodo di prova interno obsoleto e alla relativa numerazione | | |
| 34 | Modifica della composizione qualitativa e quantitativa del confezionamento primario di una forma farmaceutica solida di un prodotto finito | <p>Per le forme farmaceutiche solide, la modifica deve riguardare unicamente lo stesso tipo di confezionamento o di contenitore (ad esempio passaggio da un blister a un altro blister).</p> <p>Il prodotto finito non deve essere sterile.</p> <p>La modifica non deve avere impatto sulla somministrazione, sull'uso, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.</p> <p>Devono essere stati avviati studi di stabilità pertinenti conformemente alle condizioni VICH, i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e al momento dell'attuazione il richiedente deve disporre di dati soddisfacenti sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. Se il nuovo confezionamento è tuttavia più resistente del confezionamento esistente, la disponibilità di dati sulla stabilità relativi a un periodo di tre mesi non è più richiesta.</p> <p>Per quanto riguarda le sue proprietà pertinenti, il nuovo materiale di confezionamento deve essere almeno equivalente al materiale approvato.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Tabella comparativa delle specifiche, dei dati di permeabilità e dei dati di interazione (a seconda dei casi) del confezionamento primario precedente e di quello nuovo.</p> |
| 35 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica del confezionamento primario del prodotto finito: | <p>Le modifiche non devono essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che la documentazione giustificativa non sia già stata valutata e approvata nel contesto di un'altra procedura a norma del regolamento (UE) 2019/6.</p> | <p>Tabella comparativa delle specifiche o dei limiti precedenti e di quelli nuovi.</p> |

| | | | |
|----|--|--|---|
| | | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisti sopraggiunti nel corso della fabbricazione. | |
| a) | — rafforzamento dei limiti di specifica | La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime. | |
| b) | — aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova | I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida e per i dati relativi ai lotti, ove opportuno. |
| 36 | Modifica della procedura di prova del confezionamento primario del prodotto finito (compresa la sostituzione o l'aggiunta) | La modifica non deve essere applicabile a un medicinale biologico o immunologico. Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente. I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida e per i dati relativi ai lotti, ove opportuno. |
| 37 | Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura (confezionamento primario) di un prodotto finito non sterile | La modifica non deve riguardare un elemento del materiale di confezionamento che incide sulla somministrazione, sull'uso, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito. La modifica non deve riguardare la composizione qualitativa o quantitativa del contenitore. In caso di modifica dello spazio di testa o del rapporto superficie/volume, devono essere stati avviati studi di stabilità realizzati conformemente agli orientamenti applicabili, i pertinenti parametri di stabilità devono essere stati valutati in almeno due lotti su scala pilota o su scala di produzione e il richiedente deve disporre di dati sulla stabilità relativi a un periodo di almeno tre mesi. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 38 | Modifica della dimensione della confezione (numero di unità, ad esempio compresse, fiale ecc. in una confezione) all'interno dell'intervallo di dimensioni della confezione attualmente approvate ³ | La nuova dimensione della confezione deve corrispondere alla posologia e alla durata di trattamento approvate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il materiale di confezionamento primario deve rimanere lo stesso. | |

| | | | |
|----|---|---|--|
| 39 | Modifica di un qualsiasi elemento del materiale di confezionamento primario che non è in contatto con la formulazione del prodotto finito (ad esempio modifica del colore dei tappi flip-off a causa dell'impiego di una plastica diversa, del colore degli anelli con codice colore sulle fiale o modifica del copriago) | La modifica non deve riguardare un elemento del materiale di confezionamento che incide sulla somministrazione, sull'uso, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 40 | Sostituzione o aggiunta di un fornitore di componenti del confezionamento o di dispositivi (se menzionato nel fascicolo) | La composizione qualitativa e quantitativa dei componenti del confezionamento o dei dispositivi e le specifiche di progettazione devono rimanere le stesse. La modifica non deve poter incidere sull'identità, la qualità o la purezza dei componenti del confezionamento o dei dispositivi. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| 41 | Modifica del periodo di validità o di un protocollo di stabilità approvato del prodotto finito | La modifica non deve essere il risultato di eventi imprevisi sopraggiunti nel corso della fabbricazione né essere dovuta a problemi di stabilità. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
| a) | — riduzione del periodo di validità del prodotto finito confezionato per la vendita, dopo la prima apertura o dopo la diluizione o la ricostituzione | | |
| b) | — modifica di un protocollo di stabilità approvato | La modifica non deve poter incidere sull'identità, il dosaggio, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche del prodotto finito. La modifica non deve riguardare un ampliamento dei criteri di accettazione nei parametri sottoposti a prova, né una soppressione di parametri di stabilità o una riduzione della frequenza delle prove. | |
| 42 | Attuazione pratica di modifiche già previste in un protocollo di gestione delle modifiche (<i>Change Management Protocol, CMP</i>) approvato per il prodotto finito | La modifica deve essere conforme al CMP approvato e i risultati degli studi effettuati devono indicare che i criteri di accettazione predefiniti specificati nel protocollo sono soddisfatti. L'attuazione della modifica non deve richiedere ulteriori dati giustificativi per il CMP. | |
| 43 | Modifiche redazionali alla parte 2 del fascicolo se non è possibile includerle in una procedura futura relativa alla parte 2 | | Tabella comparativa delle modifiche al fascicolo. |
| 44 | Presentazione di un CEP nuovo o aggiornato da parte di un fabbricante già approvato per: — una sostanza attiva non sterile; — un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio non sterili utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — un eccipiente non sterile | Le specifiche relative al rilascio e alla scadenza del prodotto finito devono rimanere le stesse. La modifica non deve poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche dell'eccipiente né della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente o del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una copia del CEP e della dichiarazione della persona qualificata aggiornati, ove opportuno. |

| | | | |
|----|--|--|---|
| | | <p>Non devono essere richiesti dati supplementari.</p> <p>Il processo di fabbricazione della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente, del prodotto intermedio o dell'eccipiente non deve comprendere l'impiego di materiale di origine umana o animale.</p> <p>Per una sostanza vegetale o una preparazione vegetale il metodo di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto farmaco/estratto (<i>drug extract ratio</i>, DER) devono rimanere gli stessi.</p> <p>Il fabbricante deve essere già approvato e integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> | |
| 45 | <p>Presentazione di un nuovo CEP da parte di un nuovo fabbricante (sostituzione o aggiunta) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> — una sostanza attiva non sterile; — un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio non sterili utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — un eccipiente non sterile | <p>Le specifiche relative al rilascio e alla scadenza del prodotto finito devono rimanere le stesse.</p> <p>La modifica non deve poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche dell'eccipiente né della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente o del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva.</p> <p>Non devono essere richiesti dati supplementari.</p> <p>Il processo di fabbricazione della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente, del prodotto intermedio o dell'eccipiente non deve comprendere l'impiego di materiale di origine umana o animale.</p> <p>Per una sostanza vegetale o una preparazione vegetale il metodo di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto farmaco/estratto (<i>drug extract ratio</i>, DER) devono rimanere gli stessi.</p> <p>Il fabbricante deve essere già integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una copia del CEP e della dichiarazione della persona qualificata aggiornati, ove opportuno.</p> |
| 46 | <p>Presentazione di un CEP TSE nuovo o aggiornato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> — una sostanza attiva non sterile; — un materiale di partenza, un reagente o un prodotto intermedio non sterili utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva; — un eccipiente non sterile | <p>La modifica non deve poter incidere sull'identità, la qualità, la purezza, la potenza o le caratteristiche fisiche dell'eccipiente né della sostanza attiva, del materiale di partenza, del reagente o del prodotto intermedio utilizzati nel processo di fabbricazione della sostanza attiva.</p> <p>La modifica non deve incidere sul rischio di contaminazione da agenti estranei (ad esempio nessuna modifica del paese di origine).</p> <p>Il fabbricante deve essere già approvato e integrato nei sistemi informatici dell'Unione che conservano e forniscono i dati delle organizzazioni.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresa una copia del CEP, della dichiarazione della persona qualificata e delle informazioni relative alla TSE aggiornati, ove opportuno.</p> |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 47 | Modifica al fine di conformarsi alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro: | <p>La modifica deve essere effettuata esclusivamente per conformarsi pienamente alla farmacopea. Dopo la modifica, tutte le prove nelle specifiche devono corrispondere alla norma della farmacopea, fatte salve eventuali prove supplementari.</p> <p>Non deve essere richiesta una convalida supplementare in caso di aggiunta o di modifica di un metodo di farmacopea.</p> <p>Per una sostanza vegetale o una preparazione vegetale il metodo di fabbricazione, la forma fisica, il solvente di estrazione e il rapporto farmaco/estratto (<i>drug extract ratio</i>, DER) devono rimanere gli stessi.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo (*).</p> <p>Tabella comparativa delle specifiche precedenti e di quelle nuove, se opportuno.</p> |
| a) | — modifica delle specifiche di una sostanza attiva, di un eccipiente o di un materiale di partenza di una sostanza attiva che non figuravano nella Farmacopea europea al fine di conformarsi pienamente alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro | <p>Le specifiche supplementari alla farmacopea devono rimanere invariate per le proprietà specifiche del prodotto (ad esempio dimensioni delle particelle, forma polimorfica, bidosaggi o aggregati).</p> <p>La modifica non deve interessare cambiamenti significativi del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze, a meno che non siano rafforzate le specifiche.</p> | Dati relativi ai lotti e dati che dimostrino l'adeguatezza della monografia per il controllo della sostanza. |
| b) | — modifica al fine di conformarsi ad un aggiornamento della pertinente monografia della Farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro | Le specifiche supplementari alla farmacopea devono rimanere invariate per le proprietà specifiche del prodotto (ad esempio dimensioni delle particelle, forma polimorfica, bidosaggi o aggregati). | |
| c) | — modifica delle specifiche nel passaggio dalla farmacopea nazionale di uno Stato membro alla Farmacopea europea | | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, compresi dati relativi ai lotti e dati che dimostrino l'adeguatezza della monografia per il controllo della sostanza. |
| d) | — per rispecchiare la conformità alla Farmacopea europea eliminando il riferimento al metodo di prova interno e alla relativa numerazione | | |
| 48 | Aggiunta o sostituzione di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione che non costituisce parte integrante del confezionamento primario | <p>La modifica non deve avere impatto sulla somministrazione, sull'uso, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.</p> <p>La modifica deve essere applicabile solo a un dispositivo recante la marcatura CE.</p> <p>Il nuovo dosatore o dispositivo di somministrazione deve rilasciare precisamente la dose richiesta per il prodotto interessato conformemente alla posologia approvata e i risultati degli studi pertinenti devono essere disponibili.</p> | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |

| | | | |
|----|---|--|--|
| | | <p>Il nuovo dispositivo deve essere compatibile con il medicinale veterinario.</p> <p>La modifica non deve dar luogo a cambiamenti sostanziali delle informazioni sul prodotto.</p> | |
| 49 | Modifica dei parametri o dei limiti di specifica di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione: | <p>La modifica non deve essere la conseguenza di un impegno, assunto in occasione di valutazioni precedenti, di rivedere i limiti di specifica (ad esempio assunto nel corso della procedura di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una procedura di variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6) a meno che non sia stata precedentemente valutata e concordata nell'ambito di una misura di follow-up in una procedura precedente a norma del regolamento (UE) 2019/6.</p> <p>La modifica non deve essere il risultato di eventi impreveduti sopraggiunti nel corso della fabbricazione.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> <p>Tabella comparativa dei parametri e dei limiti di specifica precedenti e di quelli nuovi.</p> |
| a) | — rafforzamento dei limiti di specifica | <p>La modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati.</p> <p>La procedura di prova deve rimanere la stessa o le modifiche di tale procedura devono essere minime.</p> | |
| b) | — aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova | <p>I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida e per i dati relativi ai lotti.</p> |
| 50 | Modifica della procedura di prova (compresa la sostituzione o l'aggiunta) di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione | <p>Devono essere stati realizzati adeguati studi di convalida conformemente agli orientamenti applicabili, i cui risultati devono dimostrare che la procedura di prova aggiornata è almeno equivalente a quella precedente.</p> <p>I nuovi metodi di prova non devono riguardare una tecnica non standard inedita o una tecnica standard utilizzata in modo inedito.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo per il metodo e la convalida e per i dati relativi ai lotti.</p> |
| 51 | Aggiornamento del fascicolo sulla qualità per attuare i risultati di una procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione conformemente all'articolo 83 del regolamento (UE) 2019/6: | <p>Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione.</p> | <p>Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo.</p> |
| a) | — il prodotto finito rientra nel campo d'applicazione definito per la procedura | | |
| b) | — il prodotto finito non rientra nel campo d'applicazione definito per la procedura ma le modifiche attuano i risultati della procedura | | |
| | | | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| C | Modifiche della parte del fascicolo relativa alla sicurezza, all'efficacia e alla farmacovigilanza | | |
| 1 | Modifiche del nome, dell'indirizzo o dei contatti di una persona qualificata per la farmacovigilanza | | |
| 2 | Modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo per attuare i risultati di una procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione conformemente all'articolo 83 del regolamento (UE) 2019/6 | <p>Il medicinale veterinario deve rientrare nel campo d'applicazione definito per il deferimento.</p> <p>Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione.</p> <p>La proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglietto illustrativo deve essere identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione relativa alla procedura di deferimento per il medicinale di riferimento.</p> | |
| 3 | Modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo di un medicinale generico o ibrido in seguito a una valutazione delle stesse modifiche per il medicinale di riferimento | <p>Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione.</p> <p>Le modifiche proposte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo devono essere identiche alle modifiche approvate per il medicinale di riferimento.</p> <p>Il medicinale di riferimento deve essere approvato nello Stato membro interessato.</p> | |
| 4 | Modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo per attuare i risultati di una procedura o una raccomandazione dell'autorità competente o dell'Agenzia relativa alle misure di gestione del rischio in farmacovigilanza per i medicinali veterinari | <p>Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione.</p> <p>Le modifiche proposte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo devono essere formulate in modo identico alla formulazione approvata dall'autorità competente o dall'Agenzia.</p> | |
| 5 | Modifica dell'ubicazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza | | |
| 6 | Introduzione di una sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza o modifiche della sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza non già contemplate altrove nel presente allegato | | Sintesi del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza conformemente all'articolo 8, paragrafo 1, lettera c), del regolamento (UE) 2019/6. |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 7 | Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione del rischio | La formulazione deve limitarsi a quanto approvato dall'autorità competente o dall'Agenzia. | |
| 8 | Attuazione di modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto non già contemplate altrove nel presente allegato | Questa modifica deve essere applicabile solo se non sono necessari dati nuovi o aggiuntivi per una valutazione. Le modifiche non devono avere impatto sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del prodotto. Le modifiche devono essere minori e coerenti con le informazioni attualmente incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. | |
| 9 | Modifiche redazionali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo o dell'etichettatura se non è possibile includerle in una procedura futura | Le modifiche non devono avere impatto sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale. | |
| 10 | Modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo che non devono essere collegate al riassunto delle caratteristiche del prodotto: | | |
| a) | — informazioni amministrative relative al rappresentante del titolare | | |
| b) | — altre modifiche | Le modifiche devono essere minori e coerenti con le informazioni incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Le modifiche non devono includere l'introduzione di nuovi siti di rilascio dei lotti. Le modifiche non devono essere di natura promozionale né avere un impatto negativo sulla leggibilità delle informazioni sul prodotto. | |
| c) | — inserimento di codici di tracciabilità nella o sulla scatola del prodotto | L'aggiunta non deve avere un impatto negativo sulla leggibilità delle informazioni sul prodotto. | |
| | | | |
| D | Modifiche alla parte del fascicolo relativa al master file dell'antigene del vaccino (<i>Vaccine Antigen Master File, VAMF</i>) | | |
| 1 | Modifiche del nome, dell'indirizzo o dei contatti del titolare del certificato VAMF per i prodotti biologici | Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimanere la stessa entità giuridica. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo, ove opportuno. |

| | | | |
|---|---|--|--|
| 2 | Inserimento di un VAMF già certificato nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario (VAMF - seconda fase della procedura) | Le modifiche non devono avere impatto sulle proprietà del prodotto finito. | Modifica delle sezioni pertinenti del fascicolo. |
|---|---|--|--|

- (¹) Secondo i termini standard della Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, il sistema dei nomi e dei termini pubblicati da tale Direzione per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio.
- (²) Nel caso in cui una determinata forma farmaceutica o un determinato dosaggio abbiano ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio separata da quella rilasciata per altre forme farmaceutiche o altri dosaggi dello stesso prodotto, la soppressione dei primi non costituirà una variazione, bensì una revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (³) Nel caso in cui una determinata dimensione della confezione abbia ricevuto una singola autorizzazione all'immissione in commercio, separata da quella rilasciata per altre dimensioni della confezione dello stesso prodotto, la modifica della prima non costituirà una variazione conformemente all'articolo 61, bensì una variazione conformemente all'articolo 62 del regolamento (UE) 2019/6.
- (⁴) Non è necessario notificare alle autorità competenti l'aggiornamento di una monografia della Farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro qualora venga fatto riferimento alla «versione attuale» nel fascicolo di un medicinale autorizzato. Si ricorda ai richiedenti che la conformità alla monografia aggiornata deve essere raggiunta entro sei mesi. Nel caso in cui la conformità non sia raggiunta entro sei mesi dalla data di pubblicazione, si applica la presente variazione.