

REGOLAMENTO (CE) N. 1234/2008 DELLA COMMISSIONE

del 24 novembre 2008

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

rezza e flessibilità, che garantisca nel contempo il medesimo livello di tutela della salute pubblica e animale.

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

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

considerando quanto segue:

(1) L'impianto normativo comunitario concernente le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stabilito dal regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro ⁽⁴⁾ e dal regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario che rientra nel campo d'applicazione del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio. ⁽⁵⁾ Alla luce dell'esperienza derivante dall'applicazione dei due citati regolamenti è opportuno provvederne il riesame al fine di stabilire un quadro giuridico più semplice e dotato di maggiore chia-

(2) È pertanto opportuno modificare le procedure di cui al regolamento (CE) n. 1084/2003 e al regolamento (CE) n. 1085/2003, mantenendo tuttavia i principi generali già istituiti che disciplinano tali procedure. Per ragioni di proporzionalità, occorre mantenere l'esclusione dal campo di applicazione del presente regolamento dei medicinali omeopatici e dei medicinali tradizionali a base di piante per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio ma che sono soggetti a una procedura semplificata di registrazione.

(3) Le variazioni apportate a un medicinale possono essere classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la salute pubblica o animale e dell'impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Occorre pertanto definire ciascuna di dette categorie. Ai fini di una maggiore prevedibilità, gli orientamenti relativi ai particolari delle varie categorie di variazioni vanno stabiliti e aggiornati regolarmente alla luce del progresso scientifico e tecnologico, tenendo conto in particolare degli sviluppi riguardanti l'armonizzazione a livello internazionale. È opportuno inoltre conferire all'Agenzia europea per i medicinali (di seguito «l'Agenzia») e agli Stati membri la competenza di formulare raccomandazioni sulla classificazione di variazioni non previste.

(4) Occorre chiarire che determinate modifiche aventi il massimo impatto potenziale su qualità, sicurezza o efficacia dei medicinali richiedono una valutazione scientifica completa alla stregua delle valutazioni relative alle nuove domande di autorizzazione all'immissione sul mercato.

(5) Al fine di ridurre ulteriormente il numero globale di procedure relative alle variazioni e di consentire alle autorità competenti di concentrarsi su quelle variazioni che hanno un impatto effettivo su qualità, sicurezza ed efficacia, è opportuno istituire un sistema di relazioni annuali relativamente ad alcune variazioni minori. Tali variazioni non richiedono alcuna approvazione preventiva e vanno notificate entro dodici mesi dall'attuazione. Altri tipi di variazioni minori per le quali è necessaria la notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato non sono tuttavia soggette al sistema di relazioni annuali.

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽³⁾ GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

⁽⁴⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

⁽⁵⁾ GU L 159 del 27.6.2003, pag. 24.

- (6) Ogni variazione va presentata separatamente. In alcuni casi, tuttavia, deve essere consentito il raggruppamento di variazioni al fine di facilitare il riesame delle modifiche e di ridurre gli oneri amministrativi. Occorre autorizzare il raggruppamento delle variazioni dei termini di diverse autorizzazioni all'immissione in commercio di uno stesso titolare soltanto qualora tali autorizzazioni siano tutte interessate da un identico insieme di variazioni.
- (7) Allo scopo di evitare la duplicazione del lavoro nella valutazione delle variazioni dei termini di diverse autorizzazioni all'immissione in commercio, occorre istituire una procedura di condivisione del lavoro in base alla quale le variazioni siano esaminate da un'autorità scelta fra le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia per conto delle altre autorità interessate.
- (8) Occorre stabilire disposizioni in linea con quanto previsto dalle direttive 2001/82/CE e 2001/83/CE relativamente al ruolo dei gruppi di coordinamento istituiti a norma dell'articolo 31 della direttiva 2001/82/CE e dell'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE al fine di rafforzare la cooperazione fra Stati membri e di consentire la composizione delle controversie riguardanti la valutazione di determinate variazioni.
- (9) Il presente regolamento deve chiarire i casi in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è autorizzato ad attuare una determinata variazione, essendo tale chiarimento essenziale per gli operatori economici.
- (10) Occorre stabilire un periodo transitorio per dare a tutte le parti interessate, in particolare alle autorità e all'industria degli Stati membri, il tempo di adattarsi al nuovo quadro giuridico.
- (11) I provvedimenti di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano e del comitato permanente per i medicinali veterinari,
- a) autorizzazioni rilasciate in conformità della direttiva 87/22/CEE del Consiglio ⁽¹⁾, degli articoli 32 e 33 della direttiva 2001/82/CE, degli articoli 28 e 29 della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) autorizzazioni rilasciate in seguito a un rinvio a norma degli articoli 36, 37 e 38 della direttiva 2001/82/CE o degli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, che ha condotto a una completa armonizzazione.
2. Il presente regolamento non si applica per i trasferimenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio da un titolare (di seguito il «titolare») a un altro.
3. Il capo II si applica soltanto alle variazioni dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità della direttiva 87/22/CEE, del capo 4 della direttiva 2001/82/CE o del capo 4 della direttiva 2001/83/CE.
4. Il capo III si applica soltanto a variazioni dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità del regolamento (CE) n. 726/2004 (di seguito «autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate»).

Articolo 2

Definizioni

In forza del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni.

- 1) «Variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio» o «variazione» significa una modifica del contenuto delle informazioni e dei documenti di cui:
- a) all'articolo 12, paragrafo 3, agli articoli 13, 13 bis, 13 ter, 13 quater, 13 quinquies e 14 della direttiva 2001/82/CE e al relativo allegato I, nonché all'articolo 31, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 nel caso di medicinali veterinari;
- b) all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli 9, 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater e 11 della direttiva 2001/83/CE e al relativo allegato I, all'articolo 6, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004, all'articolo 7, paragrafo 1, lettera a), e all'articolo 34, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾ e all'articolo 7 e all'articolo 14, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾ nel caso di medicinali per uso umano.

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Oggetto e campo di applicazione

1. Il presente regolamento stabilisce disposizioni concernenti l'esame delle variazioni dei termini delle seguenti autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari:

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 38.

⁽²⁾ GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1.

⁽³⁾ GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.

- 2) per «variazione minore di tipo IA» si intende una modifica avente soltanto un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- 3) per «variazione maggiore di tipo II» si intende una modifica che non costituisce un'estensione e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- 4) per «estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio» o «estensione» si intende una modifica di cui all'allegato I, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato;
- 5) per «variazione minore di tipo IB» si intende una modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione;
- 6) per «Stato membro interessato» si intende uno Stato membro la cui autorità competente ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio relativamente al medicinale in questione;
- 7) per «autorità pertinente» si intende:
- a) l'autorità competente dello Stato membro interessato;
- b) nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia;
- 8) per «provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza» si intende una modifica provvisoria delle informazioni relative al prodotto apportata in seguito a nuove conoscenze rilevanti per l'impiego sicuro del medicinale, che riguarda in particolare una o più delle seguenti voci del riassunto delle caratteristiche del prodotto: le indicazioni, la posologia, le controindicazioni, le avvertenze, le specie per le quali il prodotto è indicato e i periodi di attesa.

Articolo 3

Classificazione delle variazioni

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

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

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

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

Articolo 4

Orientamenti

1. La Commissione, previa consultazione degli Stati membri, dell'Agenzia e delle parti interessate, elabora:

- a) orientamenti sui particolari relativi alle diverse categorie di variazioni;
- b) orientamenti riguardo all'applicazione delle procedure di cui ai capi II, III e IV del presente regolamento, nonché alla documentazione da presentare conformemente alle medesime.

2. Gli orientamenti di cui al paragrafo 1, lettera a), sono elaborati entro il termine di cui all'articolo 28, secondo comma, e sono aggiornati regolarmente, tenendo conto delle raccomandazioni fornite in conformità dell'articolo 5 nonché del progresso scientifico e tecnico.

Articolo 5

Raccomandazioni riguardo alle variazioni non previste

1. Prima della presentazione o dell'esame di una variazione la cui classificazione non è prevista dal presente regolamento, il titolare o l'autorità competente di uno Stato membro può richiedere al gruppo di coordinamento di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/82/CE o all'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE (di seguito «il gruppo di coordinamento») o, nel caso di una variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, all'Agenzia di formulare una raccomandazione in merito alla classificazione della variazione.

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

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

Articolo 6

Variazioni che comportano la revisione delle informazioni inerenti al prodotto

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

Articolo 7

Raggruppamento delle variazioni

1. Laddove siano notificate o richieste diverse variazioni, va presentata una notifica o una domanda separata per ogni variazione come stabilito dai capi II, III e IV.

2. In deroga al paragrafo 1:

a) qualora le stesse variazioni minori di tipo IA riguardanti i termini di una o più autorizzazioni all'immissione in commercio appartenenti a uno stesso titolare siano notificate contemporaneamente alla stessa autorità pertinente, come stabilito dagli articoli 8 e 14 un'unica notifica può coprire tutte le variazioni in questione;

b) qualora siano presentate contemporaneamente diverse variazioni dei termini relative a una stessa autorizzazione all'immissione in commercio, tali variazioni possono essere tutte incluse in un'unica domanda a condizione che le variazioni in questione rientrino in uno dei casi di cui all'allegato III o, in caso contrario, a condizione che l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, consultati gli altri Stati membri interessati, o nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia dia il proprio accordo all'inclusione di tali variazioni in un'unica procedura.

La presentazione di cui alla lettera b) del primo comma avviene tramite:

— un'unica notifica, secondo quanto disposto dagli articoli 9 e 15, qualora almeno una delle variazioni sia una variazione minore di tipo IB e tutte le variazioni siano variazioni minori,

— un'unica domanda, secondo quanto disposto dagli articoli 10 e 16, qualora almeno una delle variazioni sia una variazione maggiore di tipo II e in nessun caso si tratti di un'estensione,

— un'unica domanda, secondo quanto disposto dall'articolo 19, qualora almeno una delle variazioni sia un'estensione.

CAPO II

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

Articolo 8

Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IA

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

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

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

Articolo 9

Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IB

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

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

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

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

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

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

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

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

Articolo 10

Procedura di «approvazione preventiva» delle variazioni maggiori di tipo II

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

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

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

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza o estenderlo a 90 giorni per le variazioni di cui alla parte 1 dell'allegato V.

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

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

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

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

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

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

Articolo 11

Provvedimenti per la chiusura delle procedure di cui agli articoli da 8 a 10

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

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

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

Articolo 12

Vaccini antinfluenzali per uso umano

1. In deroga all'articolo 10, la procedura di cui ai paragrafi da 2 a 6 si applica per l'esame di variazioni riguardanti modifiche apportate annualmente al principio attivo per l'adeguamento dei vaccini antinfluenzali per uso umano.

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

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

3. Entro 30 giorni dalla conferma del ricevimento di una domanda valida, l'autorità competente dello Stato membro di

riferimento redige una relazione di valutazione e una decisione relativa alla domanda e le trasmette alle altre autorità pertinenti.

4. Entro il termine di cui al paragrafo 3 l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può richiedere al titolare di fornire informazioni supplementari. Essa ne informa di conseguenza le altre autorità pertinenti.

5. Entro 12 giorni dalla data di ricevimento della decisione e della relazione di valutazione di cui al paragrafo 3, le autorità pertinenti riconoscono la decisione e informano al riguardo l'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

6. Qualora richiesto dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento, i dati clinici e i dati relativi alla stabilità del medicinale sono presentati dal titolare a tutte le autorità pertinenti entro i 12 giorni successivi al termine di cui al paragrafo 5.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento valuta i dati di cui al primo comma e propone una decisione finale entro 7 giorni dal ricevimento dei dati. Le altre autorità pertinenti riconoscono la decisione finale entro 7 giorni dal ricevimento della medesima e adottano una decisione in conformità della decisione finale.

Articolo 13

Gruppo di coordinamento e arbitrato

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

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

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

CAPO III

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se il titolare non modifica la notifica conformemente al secondo comma, la richiesta si considera respinta e si adottano i provvedimenti di cui all'articolo 17.

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

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

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

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

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

L'Agenzia può ridurre il periodo di cui al primo comma in funzione dell'urgenza o estenderlo a 90 giorni per le variazioni di cui alla parte 1 dell'allegato V.

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

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

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

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

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

1. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente articolo, l'Agenzia adotta i seguenti provvedimenti:
- informa il titolare e la Commissione circa il carattere favorevole o negativo del proprio parere a proposito della variazione;
 - se il parere emesso in relazione alla variazione è negativo, informa il titolare e la Commissione delle motivazioni su cui si basa il parere;
 - comunica al titolare e alla Commissione se la variazione impone modifiche della decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente articolo, la Commissione modifica, se del caso, in base a una proposta da parte dell'Agenzia ed entro i termini di cui all'articolo 23, paragrafo 1, la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e aggiorna di conseguenza il registro comunitario dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, e all'articolo 38, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

*Articolo 18***Vaccini antinfluenzali per uso umano**

1. In deroga all'articolo 16, la procedura di cui ai paragrafi da 2 a 7 si applica per l'esame di variazioni riguardanti modifiche apportate annualmente al principio attivo per vaccini antinfluenzali per uso umano.
2. Il titolare presenta all'Agenzia una domanda contenente gli elementi di cui all'allegato IV.

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

3. Entro 45 giorni dalla conferma del ricevimento di una domanda valida, l'Agenzia pronuncia il suo parere sulla domanda.
4. Entro il termine di cui al paragrafo 3, l'Agenzia può richiedere al titolare di fornire informazioni supplementari.

5. L'Agenzia presenta senza indugio il suo parere alla Commissione.

La Commissione adotta, se del caso e in base a tale parere, una decisione riguardo alla variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e informa il titolare in tal senso.

6. Su richiesta, entro i 12 giorni successivi al termine di cui al paragrafo 3 il titolare presenta all'Agenzia, se del caso, i dati clinici e i dati relativi alla stabilità del medicinale.

L'Agenzia valuta i dati di cui al primo comma e pronuncia il suo parere definitivo entro 10 giorni dal ricevimento dei medesimi. Entro i tre giorni successivi alla formulazione del proprio parere definitivo, l'Agenzia lo comunica alla Commissione e al titolare.

7. La Commissione modifica, se del caso e in base al parere definitivo dell'Agenzia, la decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e aggiorna di conseguenza il registro comunitario dei medicinali di cui all'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

CAPO IV

SEZIONE 1

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

1. Una domanda di estensione di un'autorizzazione all'immissione in commercio è valutata conformemente alla stessa procedura applicata alla relativa autorizzazione all'immissione in commercio iniziale.
2. Un'estensione è concessa tramite un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in conformità della stessa procedura applicata per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o è inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.

*Articolo 20***Procedura di condivisione del lavoro**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Entro il termine di cui al paragrafo 4, l'autorità di riferimento può richiedere al titolare di fornire informazioni supple-

mentari, entro un limite di tempo stabilito dall'autorità di riferimento stessa. In questo caso:

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

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

Qualora il parere relativo a una domanda valida sia favorevole:

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

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

- a) trasmette il proprio parere relativo alla domanda valida al titolare e a tutte le autorità pertinenti;

b) fatto salvo l'articolo 13 ed entro 30 giorni dal ricevimento del parere, le autorità pertinenti approvano detto parere, informano l'autorità di riferimento e modificano di conseguenza le relative autorizzazioni all'immissione in commercio.

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

Articolo 21

Pandemia influenzale umana

1. In deroga agli articoli 12, 18 e 19, in caso di una pandemia influenzale debitamente riconosciuta dall'Organizzazione mondiale della sanità oppure dalla Comunità nell'ambito della decisione 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾, le autorità pertinenti o, nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la Commissione, in via eccezionale e provvisoria possono considerare approvata la variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di vaccini antinfluenzali per uso umano in assenza di alcuni dati clinici e non.

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

Articolo 22

Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

1. Qualora, nel caso di un rischio per la salute pubblica presentato da un prodotto medicinale per uso umano, o nel caso di un rischio per la salute umana, per la salute animale o per l'ambiente presentato da un medicinale per uso veterinario, il titolare applichi di sua iniziativa restrizioni urgenti per motivi di sicurezza, ne informa senza indugio tutte le autorità pertinenti e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione.

Se le autorità pertinenti o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione non sollevano obiezioni entro 24 ore dal ricevimento dell'informazione, i provvedimenti restrittivi urgenti si considerano approvati.

2. Qualora si presenti un rischio per la salute pubblica nel caso di un medicinale per uso umano, o per la salute umana,

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

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

SEZIONE 2

Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e attuazione

Articolo 23

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

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

a) entro trenta giorni dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c), laddove la variazione in questione comporti un'estensione di sei mesi del periodo di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2 del regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio ⁽²⁾, in conformità dell'articolo 36 del regolamento (CE) n. 1901/2006;

b) entro due mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c) per i casi di variazioni maggiori di tipo II e di variazioni minori di tipo IA che non necessitano di una notifica immediata ai fini di un controllo continuo del medicinale interessato;

c) entro 6 mesi dal ricevimento delle informazioni di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera c) in tutti gli altri casi.

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

⁽¹⁾ GU L 268 del 3.10.1998, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 182 del 2.7.1992, pag. 1.

*Articolo 24***Attuazione delle variazioni**

1. Una variazione minore di tipo IA può essere attuata in qualsiasi momento prima dell'espletamento delle procedure di cui agli articoli 8 e 14.

Nel caso in cui una notifica riguardante una o diverse variazioni minori di tipo IA sia respinta, il titolare cessa l'applicazione delle variazioni in questione senza indugio successivamente al ricevimento dell'informazione di cui all'articolo 11, paragrafo 1, lettera a) e all'articolo 17, paragrafo 1), lettera a).

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

a) dopo che l'autorità competente dello Stato membro di riferimento abbia informato il titolare di aver accolto la notifica in conformità dell'articolo 9 o dopo che la notifica sia considerata accolta in conformità dell'articolo 9, paragrafo 2;

b) dopo che l'Agenzia abbia comunicato al titolare che il parere di cui all'articolo 15 è favorevole o dopo che il parere sia considerato favorevole in conformità dell'articolo 15, paragrafo 2;

c) dopo che l'autorità di riferimento di cui all'articolo 20 abbia comunicato al titolare che il proprio parere è favorevole.

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

a) 30 giorni dopo la comunicazione dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento al titolare relativa all'accettazione delle variazioni in conformità dell'articolo 10, a condizione che i documenti necessari per la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano stati forniti agli Stati membri interessati;

b) successivamente alla modifica da parte della Commissione della decisione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla variazione accettata e alla conseguente notifica al titolare;

c) 30 giorni dopo la comunicazione dell'autorità di riferimento di cui all'articolo 20 al titolare relativamente al proprio parere finale favorevole, a meno che non sia stata avviata una procedura di arbitrato in conformità dell'articolo 13 o una procedura di rinvio a norma dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE o dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

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

5. Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza e variazioni correlate a questioni di sicurezza sono attuati entro un termine concordato tra il titolare e l'autorità pertinente e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione.

In deroga al primo comma, provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza e variazioni correlate a questioni di sicurezza concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in conformità del capo 4 della direttiva 2001/82/CE o del capo 4 della direttiva 2001/83/CE sono attuati entro un termine concordato tra il titolare e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento, in consultazione con le altre autorità pertinenti.

CAPO V

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

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

*Articolo 26***Riesame**

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

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

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

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

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

*Articolo 28***Entrata in vigore**

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

Esso si applica a decorrere dal 1^o gennaio 2010.

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

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

Fatto a Bruxelles, il 24 novembre 2008.

Per la Commissione
Günter VERHEUGEN
Vicepresidente

ALLEGATO I

Estensioni di autorizzazioni all'immissione in commercio

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

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

ALLEGATO II

Classificazione delle variazioni

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

- h) le variazioni riguardanti la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, ceppo, antigene o una combinazione di sierotipi, ceppi o antigeni per un vaccino veterinario contro l'influenza aviaria, l'afra epizootica o la febbre catarrale degli ovini;
 - i) le variazioni riguardanti la sostituzione di un ceppo per un vaccino veterinario contro l'influenza equina;
 - j) le variazioni riguardanti le modifiche del principio attivo di un vaccino stagionale, pre pandemico o pandemico contro l'influenza umana;
 - k) le variazioni riguardanti le modifiche del periodo di attesa relativo a un medicinale veterinario.
-

ALLEGATO III

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

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

ALLEGATO IV

Elementi da presentare

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

⁽¹⁾ GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1.

ALLEGATO V

PARTE 1

Variazioni riguardanti modifiche o aggiunte alle indicazioni terapeutiche.

PARTE 2

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