



# VARIAZIONI DI SICUREZZA: PRESENTAZIONE, VALUTAZIONE E FINALIZZAZIONE DELLA DOMANDA

MASTER UNIVERSITARIO DI II LIVELLO IN TECNOLOGIE FARMACEUTICHE E ATTIVITA' REGOLATORIE

Margherita Parziale

28/04/2023

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

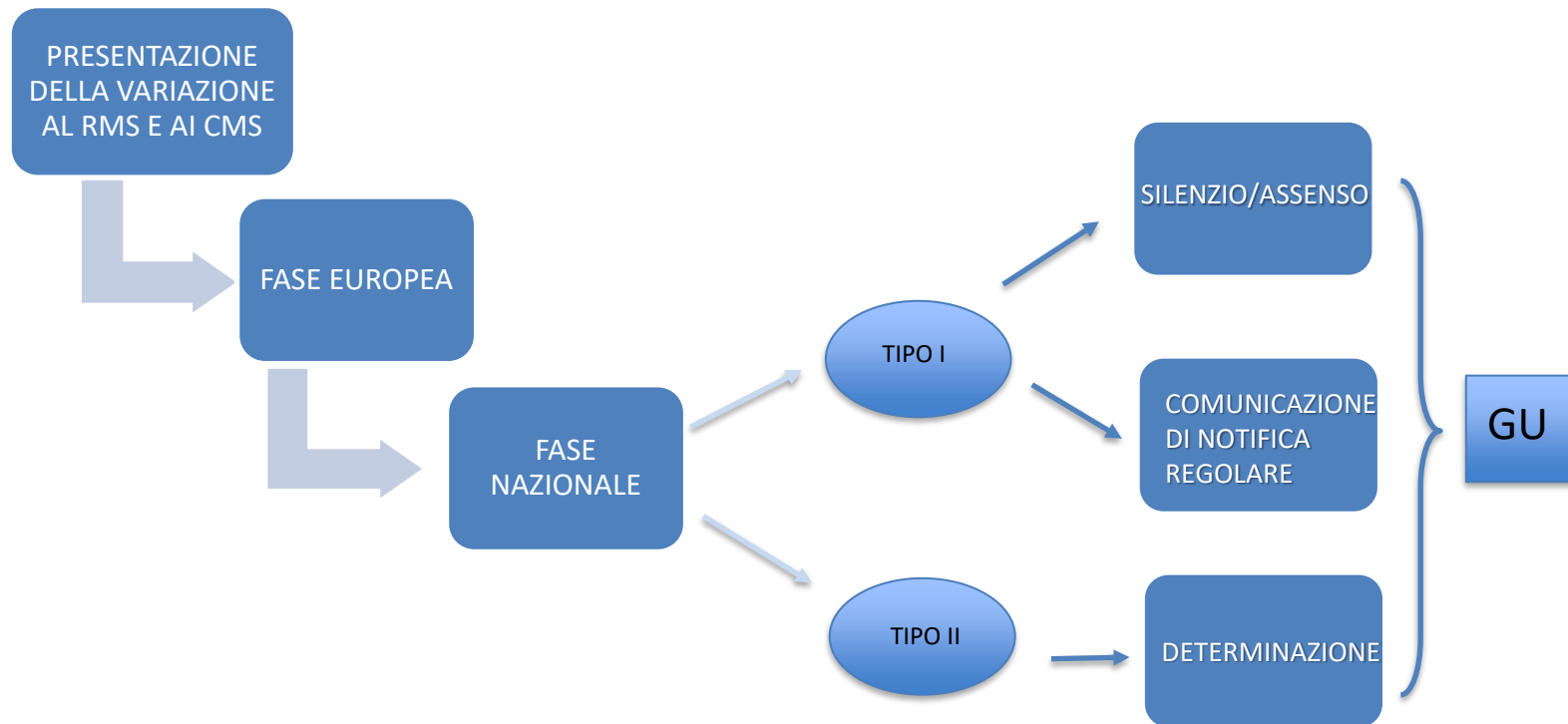
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Margherita Parziale**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

## Variazioni medicinali autorizzati con procedura MR/DC



## Fase Europea

### Variazioni di Tipo IA

Submission phase	To the RMS and CMS the MAH submits the application accompanied by supporting documentation as appropriate. The MAH submits list of dispatch dates to the RMS.
Day 0	The RMS starts the procedure and completes the CTS record. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail
Until Day 30	The RMS checks if the notification can be accepted. The CMS only checks if the notification has been received and if the fee has been paid as appropriate.
Day 30	The RMS will inform the MAH on behalf of the CMSs of the outcome of the variation notification. CMS are informed accordingly via the updated CTS record. Where applicable, the MAH provided the RMS during the procedure highlighted and clean versions of the SmPC, labelling or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMSs. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure or the RMS should confirm that these are unchanged since submission. It is recommended to upload the clean documents to CTS for transfer to the MRI index."
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

### Variazioni di Tipo IB

Submission	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAH submits variation to the RMS and CMS and a list of dispatch dates to the RMS only.</li> <li>The RMS creates a CTS record.</li> </ul>
Day 0	The RMS starts the procedure after validation, completes the CTS record and sends an e-mail informing the MAH of the procedure start date. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in cases of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
Day 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>If the variation cannot be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates the 'Notification with Grounds' to the CMS and MAH and the clock stops.</li> <li>If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments, the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS and the procedure ends. Where applicable, the MAH provided the RMS during the procedure highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. It is recommended to upload the clean documents to CTS for transfer to the MRI index.</li> </ul>
Clock stop	Within 30 days of receipt of the 'Notification with Grounds', the MAH submits an amended notification to the RMS and CMS and a list of dispatch dates to the RMS only. Where applicable, national translations updated in accordance with requests for amendment raised in the 'Notification with Grounds', have to be submitted in the amended notification.
New Day 0	The RMS restarts the clock, updates CTS and sends an email informing the MAH that the procedure has restarted. The CMS are only informed via CTS, there will be no additional mail.
Until New Day 20	The RMS notifies the CMS on RMS position in case of changes to the product information acc. to the C-section categories.
Until New Day 27	CMS notify RMS of their comments in case of changes to the product information acc. to the C-section categories, product name and pack size.
New Day 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>If the variation can be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments the RMS circulates an acceptance notification to the MAH and informs the CMS by updating CTS the procedure ends. Where applicable, the MAH provided the RMS highlighted and clean versions of the SmPC, labelling and/or package leaflet in electronic format. The RMS checks the highlighted (changed) text, and circulates these documents together with a statement that it has endorsed the changes made, to the MAH and CMS. All changes in the text, in comparison with the previously approved version of product information, should be marked with track-changes in the highlighted versions circulated at the end of procedure. It is recommended to upload the clean documents to CTS for transfer to the MRI index.</li> <li>If the variation cannot be accepted by the RMS, taking into account the CMS comments, the RMS circulates a rejection notification to the CMS and MAH and the procedure ends.</li> </ul>
Within 6 months after acceptance	Competent authorities should implement the decision nationally within six months.

## Variazioni di Tipo II

### Recommended reduced (30-day) procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 15	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 20	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 21	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 10 + 10 days (10 days for the MAH to provide the responses and 10 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 22	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 25	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 30	End of the procedure, the RMS notifies the completion of the procedure and, when applicable, circulates both highlighted and clean versions of the endorsed, finalised SmPC/PL/labelling to the CMS's and the MAH



### 60-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 40	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 55	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 59	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 60 + 60 days (60 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 60	RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 75	The possible break-out meeting
Day 80	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 90	End of the procedure, the RMS notifies the completion of the procedure and, when applicable, circulates both highlighted and clean versions of the endorsed, finalised SmPC/PL/labelling to the CMS's and the MAH

### 90-day procedure for type II variations

Day 0	Start of the procedure, RMS notifies the timetable to the CMS's by CTS and to the MAH by email
Day 70	RMS circulates the PVAR to the CMS's and to the MAH
Day 85	CMS's send the possible comments on the PVAR to the RMS
Day 89	RMS sends the request for supplementary information to the MAH and the CMS's, clock stop
Clock off period	Should not be longer than 90 + 60 days (90 days for the MAH to provide the responses and 60 days for the RMS to prepare the FVAR)
Day 90	Re-start of the procedure. RMS circulates the FVAR to the CMS's and to the MAH
Day 105	The possible break-out meeting
Day 110	CMS's send the possible comments on the FVAR to the RMS
Day 120	End of the procedure, the RMS notifies the completion of the procedure and, when applicable, circulates both highlighted and clean versions of the endorsed, finalised SmPC/PL/labelling to the CMS's and the MAH

## FASE DI NAZIONALIZZAZIONE DELLE VARIAZIONI DI SICUREZZA CON IMPATTO STAMPATI

### RMS

- Comunicazione di Fine Procedura (*End of Procedure Letter*) TESTI COMMON (SPC, PIL, Label) tracked e clean

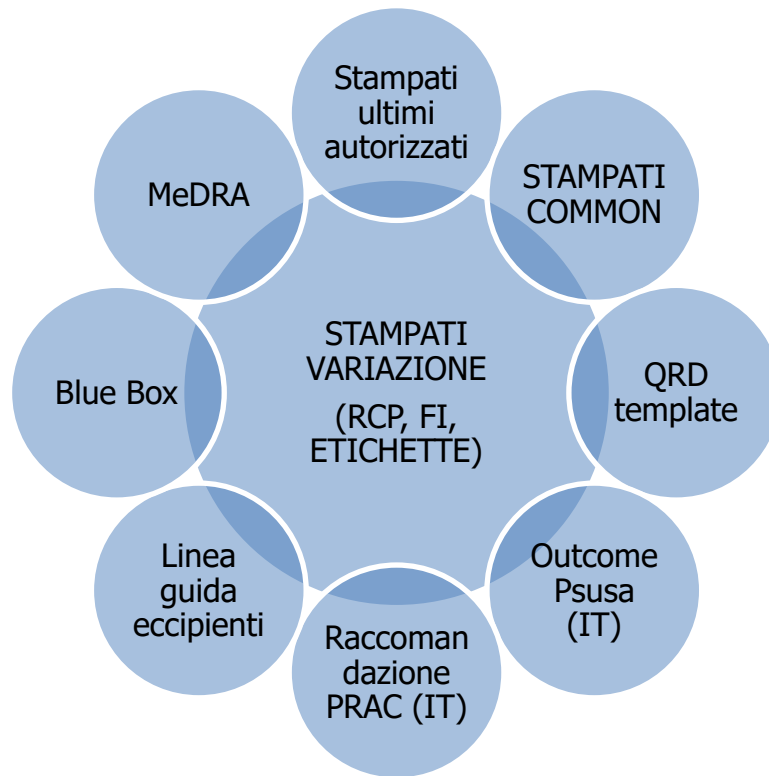
### TITOLARE AIC

- Implementazione modifiche nei testi ultimi autorizzati italiani
- Applicazione o meno del S/A

### AIFA

- Valutazione della corretta applicazione o meno del S/A
- Valutazione dell'implementazione delle modifiche negli stampati
- Finalizzazione della pratica

## VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI



## Determinazione del Direttore Generale 7 dicembre 2016 relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n.1234/2008

Si applica:



alle procedure di **variazione di Mutuo Riconoscimento (MR) e Decentrata (DC)**, nelle quali l'Italia agisce da Stato Membro di Riferimento (RMS) o da Stato Membro Coinvolto (CMS)

Ad esclusione dei seguenti casi:

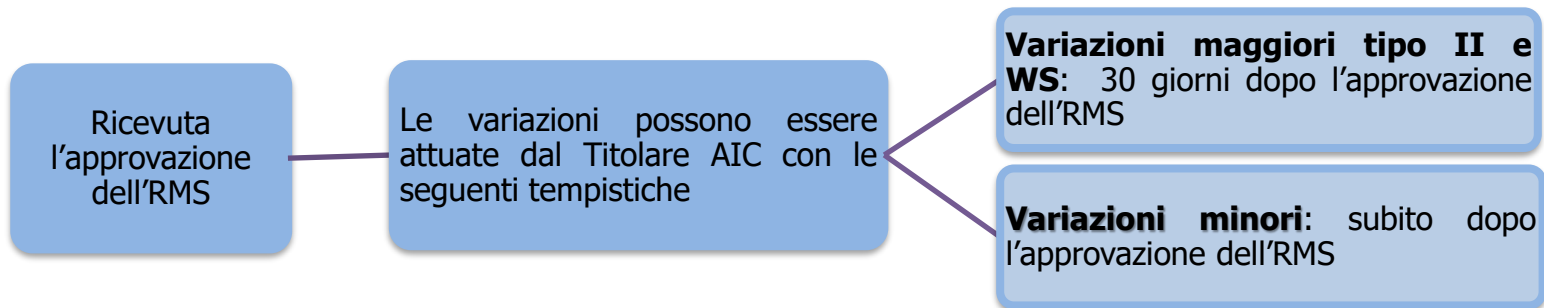


- variazioni per le quali è previsto **l'iter negoziale afferente al settore HTA;**
- variazioni di cui **all'art.1, comma 2** della Determina n.821 del 24 Maggio 2018 "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento scorte dei medicinali ai sensi dell'articolo 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n.124", ovvero nei casi in cui è prevista la consegna da parte del farmacista agli utenti del foglio illustrativo aggiornato, **ad esclusione delle tipologie di variazioni tipo I rientranti nell'applicazione della determina relativa alla procedura del "silenzio/assenso"**, Determina 25/08/2011 così come modificata dalla Determina DG/512/2019, a cui invece la Determina DG/1496/2016 è applicabile.

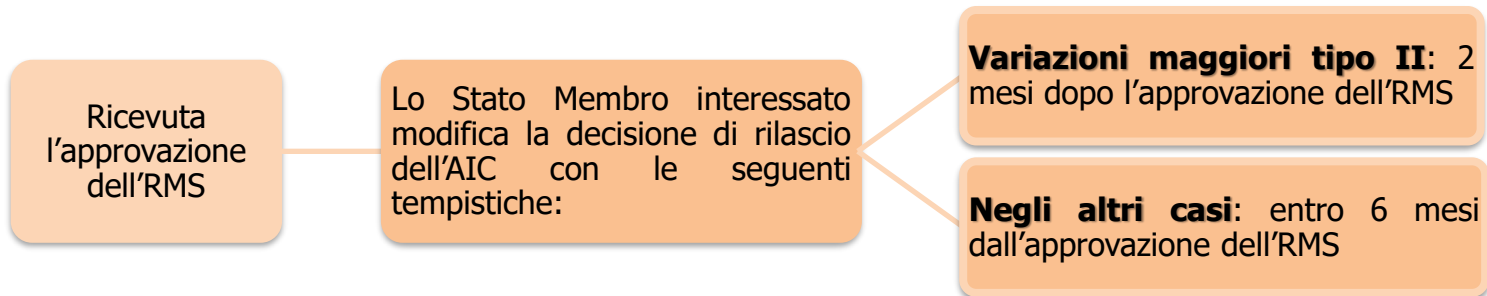




## → **Articolo 24** del Regolamento 1234/2008/CE (Attuazione delle variazioni)



## → **Articolo 23** del Regolamento 1234/2008/CE (Modifiche alla decisione relativa al rilascio dell'AIC)



## VARIAZIONI TIPO II MR/DC



### CON MODIFICA DECISIONE AIC Art.1

Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell'RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA

Provvedimento AIFA (entro 2 mesi) e pubblicazione in G.U.

## VARIAZIONI TIPO I MR/DC



### CON MODIFICA DECISIONE AIC

NON Rientranti nella  
procedura del  
«Silenzio/Assenso»  
Art.3

Rientranti nella procedura del  
«Silenzio/Assenso»  
Art.4

Comunicazione del Titolare AIC (entro 30 giorni dall'approvazione dell'RMS) con informazioni indicate nel format allegato al presente Comunicato AIFA

Provvedimento AIFA (entro 6 mesi) e pubblicazione in G.U. da parte del Titolare AIC

Pubblicazione in G.U. da parte del Titolare AIC entro 45 giorni (nessun provvedimento AIFA)

## DETERMINA DEL SILENZIO ASSENSO

Determinazione AIFA n. 204 del 25 agosto 2011 recante "Attuazione del comma 1-bis dell'art. 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci"

Determinazione AIFA n. DG/512/2019 del 12 marzo 2019

Determinazione AIFA DG N. 880/2021 del 19/07/2021

C H A N G E S



### SI APPLICA:

- alle **variazioni che comportano la modifica del testo degli stampati**, concernenti la sicurezza e l'efficacia di cui al **gruppo C**, presentate secondo **procedura di Mutuo Riconoscimento/Decentrata**, sia quando l'Italia agisce quale Stato membro di riferimento (IT-RMS) sia quando agisce quale Stato membro coinvolto (IT-CMS)
- ai **raggruppamenti di variazioni (grouping)** o alle **procedure di condivisione del lavoro (worksharing)**, già concluse positivamente a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato i testi "common".

N O C H A N G E S



### NON SI APPLICA:

- ai **medicinali omeopatici**;
- alle **variazioni di tipo II**, sia se presentate come variazioni singole che all'interno di un «grouping» o in un «worksharing» ;
- alle variazioni di tipo I inserite in un «grouping» o in un «worksharing» qualora la variazione di **livello più alto sia una tipo II**;
- alle variazioni nelle quali si configuri **un'aggiunta di confezione**;
- alle variazioni nelle quali si configuri **una estensione delle indicazioni terapeutiche**, anche ove richiesta dall'autorità competente, ad eccezione dei casi in cui la variazione riguardi medicinali non rimborsati dal Servizio sanitario nazionale o non comporti la necessità di rinegoziazione per la rimborsabilità e il prezzo.

### APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO", IN LINEA CON LE DISPOSIZIONI ADOTTATE NELLA DETERMINAZIONE AIFA DG/880/2021 DEL 19.07.2021



#### SI APPLICA inoltre alle seguenti tipologie di variazioni:

- **C.I.5.z** per **modificare il regime di fornitura**, nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa **sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte**;
- **C.I.z** relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari, **per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale** laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata;
- nelle quali si configuri **un'estensione delle indicazioni terapeutiche** o un ampliamento della popolazione d'uso, relative a medicinali **NON rimborsati dal SSN**;
- **C.I.7** per **l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio**;
- **C.I.6.b** per **l'eliminazione di una indicazione terapeutica**;
- **C.I.8.a** per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;
- **C.I.9** per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;
- **C.I.10** per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;
- **C.I.11.a** per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;
- **C.I.11.z** per **l'aggiornamento del piano di gestione del rischio** qualora le modifiche al piano di gestione del rischio **non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II**;
- **C.I.12** per **inserimento o eliminazione del simbolo nero** e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

**NON SI APPLICA** inoltre alle seguenti tipologie di variazioni:



**C.I.5.z** per **modificare il regime di fornitura** su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;

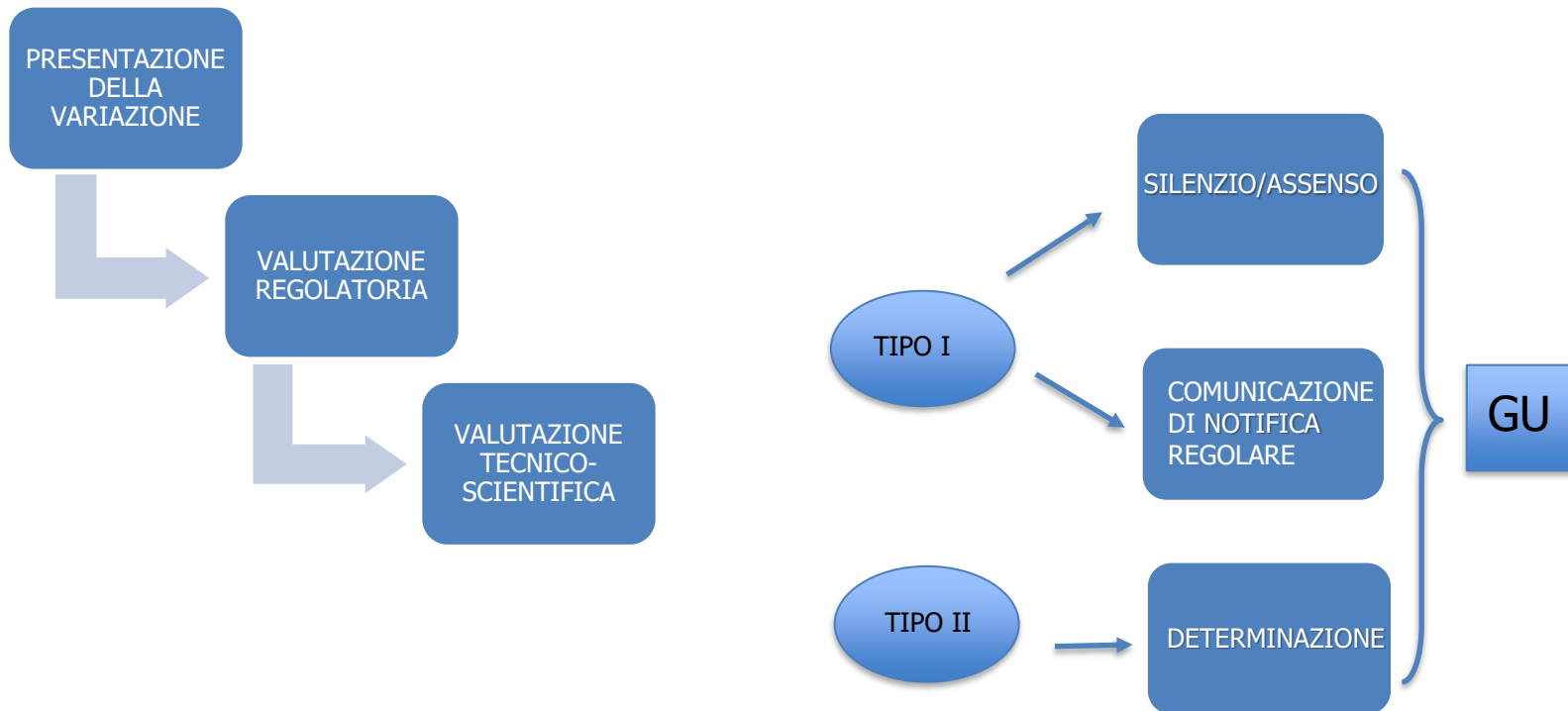
**C.I.11.z** ad esclusione delle casistiche della tipologia **C.I.11.z** per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile.

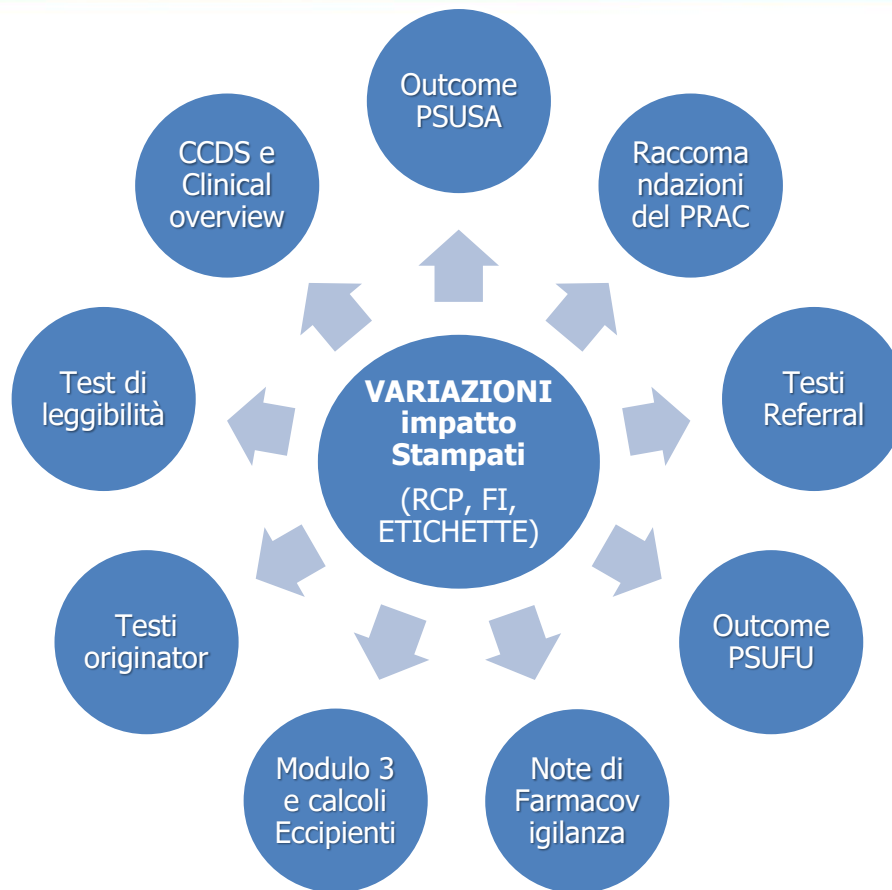
## Cosa deve fare il Titolare AIC per le variazioni rientranti nella procedura di “silenzio/assenso” ?

- **Publicare le variazioni nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana**, parte seconda, **entro 45 giorni** dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i., utilizzando, i modelli allegati al Comunicato “Aggiornamento modelli delle variazioni tipo I rientranti nell’applicazione della Determina AIFA 25/08/2011 (Comunicato AIFA – Area Registrazione, del 05/07/2018).
- **Caricare sul Portale Variazioni, entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, **Il file pdf della pubblicazione in GU e gli stampati** (RCP, FI, e/o Etichette). Gli stampati dovranno essere presentati nella loro versione testuale, senza necessità dell’artwork, in formato “word” con le modifiche apportate al testo autorizzato in “tracked”, come integrazione della variazione.

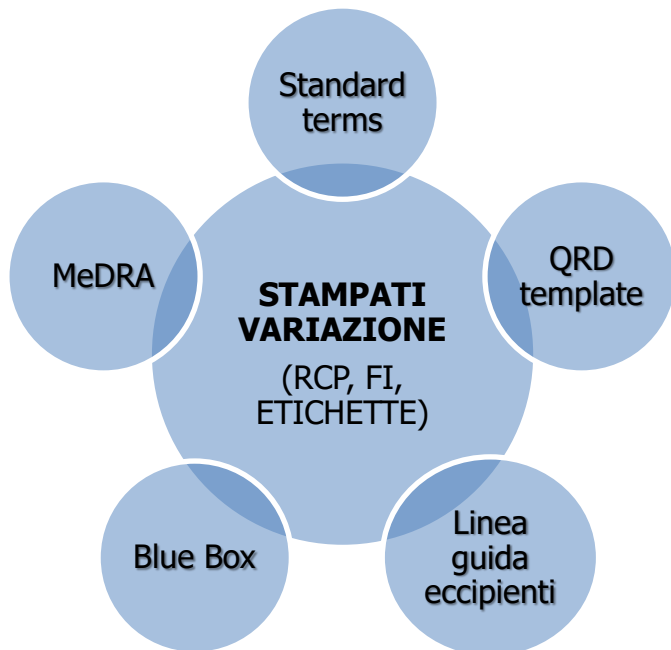


## Variazioni medicinali autorizzati con procedura Nazionale





## VALUTAZIONE DEGLI STAMPATI



In una variazione **tipo IB** o **tipo II** è possibile aggiornare gli stampati all'ultimo **QRD template**, alla **linea guida eccipienti**, ai **requisiti della Blue Box** e agli **Standard Terms**.

**Non** è possibile farlo all'interno di una variazione **tipo IA**

### APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO", IN LINEA CON LE DISPOSIZIONI ADOTTATE NELLA DETERMINAZIONE AIFA DG/880/2021 DEL 19.07.2021



**SI APPLICA** inoltre alle seguenti tipologie di variazioni:

- **C.I.1.a e C.I.1.b** per l'implementazione di un referral, laddove sia presente un testo in lingua italiana allegato alla decisione del referral e l'inserimento delle informazioni richieste dal referral non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
- **C.I.3.a** per l'implementazione di una raccomandazione a seguito della conclusione di uno PSUSA, di uno studio PASS o della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 e 46 del Regolamento (CE) n°1901/2006, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
- **C.I.5.z** per modifica del regime di fornitura, nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
- **C.I.7** per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
- **C.I.6.b** per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;

### ➤ C.I.z:

- per l'implementazione di una **raccomandazione del PRAC**, laddove sia presente un **testo in lingua italiana** pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione **non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA**;
- **richiesta da AIFA**, ove sia indicato **il testo in lingua italiana** da includere nell'RCP, FI e/o etichette e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione **non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA**;
- per **adeguamento all'ultima versione del QRD template** qualora il testo sia stato già autorizzato nel formato QRD e **non sia un primo adeguamento con introduzione del test di leggibilità**;
- per modifiche dei testi **in accordo alla linea guida sugli eccipienti** nei casi in cui **l'avvertenza da inserire sia univoca** e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai valori soglia, l'avvertenza più appropriata da introdurre negli stampati;
- relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari **per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale** laddove **la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata**.

➤ **C.I.8.a** per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;

➤ **C.I.9** per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;

➤ **C.I.10** per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;

➤ **C.I.11.a** per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;

➤ **C.I.11.z** per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio **qualora** le modifiche al piano di gestione del rischio **non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II**;

➤ **C.I.12** per **inserimento o eliminazione del simbolo nero** e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale.

**NON SI APPLICA** inoltre alle seguenti tipologie di variazioni:



**C.I.5.z** per **modificare il regime di fornitura** su richiesta dell'Azienda qualora nella richiesta stessa **non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;**

**C.I.1**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.1 dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");

**C.I.2.a** per **adeguamento al medicinale di riferimento;**

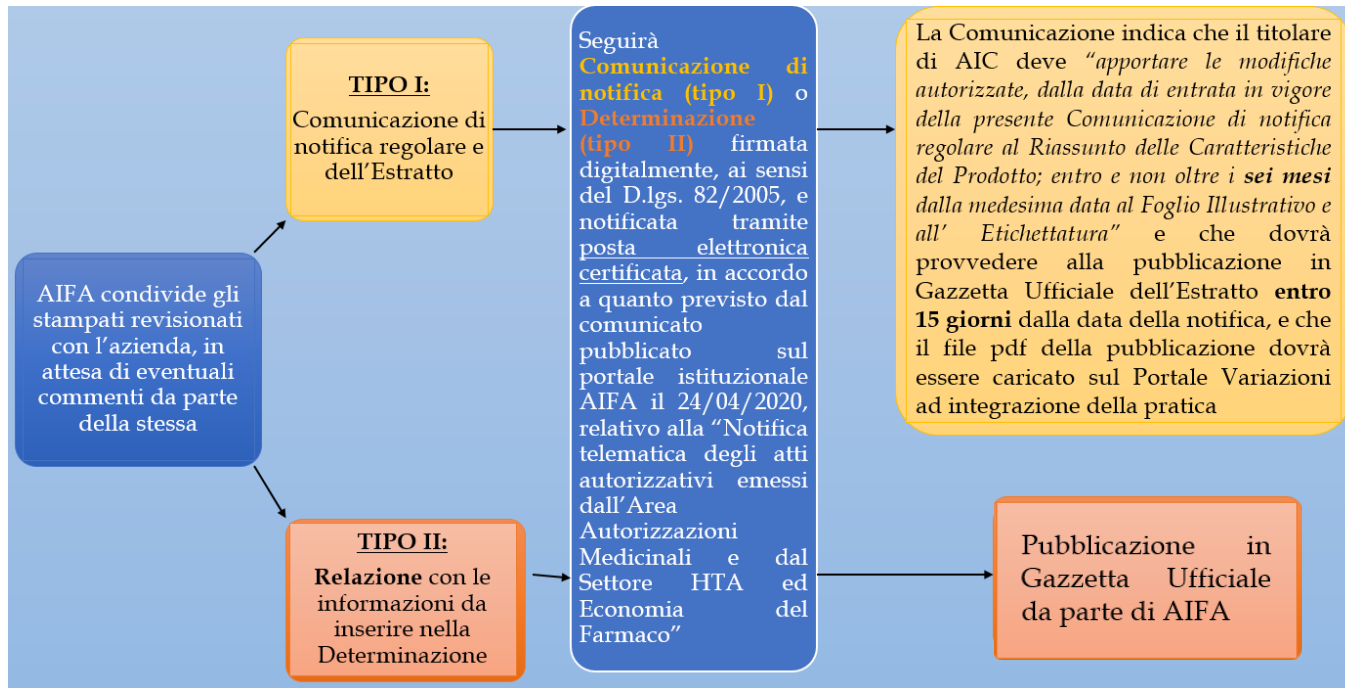
**C.I.3.a**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.3.a dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile

**C.I.3.z;**

**C.I.z**, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.z dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");

**C.I.11.z** ad esclusione delle casistiche della tipologia **C.I.11.z** per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica")

# FINALIZZAZIONE DELLE PRATICHE CHE NON RIENTRANO NELLA DETERMINA DEL S/A



## DETERMINA SCORTE

- **Determina n. 821 del 24/05/2018** che consente di mantenere in commercio confezioni di medicinali ancora idonee per la somministrazione, che in precedenza venivano sostituite con confezioni che differivano solo per il FI aggiornato ed evitare pertanto lo spreco di farmaci sicuri ed efficaci.
- **L'art. 1** prevede che sia autorizzato lo smaltimento delle scorte per i medicinali autorizzati con procedura MR/DC e Nazionale per i quali siano intervenute modifiche dell'AIC. In relazione alle tipologie di variazioni dell'AIC elencate al **comma 2**, i **farmacisti sono tenuti a consegnare il Foglio Illustrativo aggiornato agli utenti**, che scelgono la modalità di ritiro in formato cartaceo o digitale. I lotti già prodotti alla data di entrata in vigore della Comunicazione di notifica regolare possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta. **Entro 30 giorni** dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, **il titolare di AIC dovrà rendere accessibile al farmacista il Foglio Illustrativo aggiornato.**
- Per i casi non contemplati dal comma 2, pertanto rientranti nella casistica **dell'art. 1, comma 7**, è autorizzato lo smaltimento delle scorte dei lotti già prodotti fino alla data di scadenza indicata in etichetta, **senza necessità di consegna da parte del farmacista del FI aggiornato**; tuttavia, l'art. 1 comma 8, stabilisce che AIFA possa prevedere l'obbligatorietà di tale consegna in caso di motivate ragioni di sicurezza a tutela della salute pubblica.
- **Laddove sussistano ragioni di sicurezza e tutela della salute pubblica, AIFA può decidere di interrompere la dispensazione al pubblico dei lotti già prodotti** a decorrere ad es. dal 180° giorno successivo a quello della pubblicazione della Comunicazione di notifica regolare nella G.U. Trascorso tale termine **le confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla Comunicazione andranno ritirate dal commercio.**



## Quali sono i casi in cui il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo previsti dall' Art.1 comma 2?

- restrizioni dell'indicazione terapeutica,
- modifiche dello schema posologico,
- nuove controindicazioni,
- avvertenze speciali e precauzioni d'impiego,
- interazioni, nuove avvertenze per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento,
- aggiunta di effetti indesiderati o modifica nella frequenza di quelli già descritti,
- nuove informazioni sul rischio di sovradosaggio,
- modifica restrittiva delle condizioni di conservazione e della validità dopo la prima apertura.

## In che modo il Farmacista consegna il Foglio Illustrativo?

Al momento della consegna del medicinale, nei casi previsti al comma 2, l'utente sceglie la modalità per il ritiro del foglio illustrativo aggiornato e conforme a quello autorizzato, in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi.

**Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure**

**Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni, l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008.**

**Presentazione di una Variazione in accordo al Regolamento 1234/2008 e s.m.i.**

**Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, CMDh/132/2009, Rev.58 May 2022**

**Questions&Answers sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Decentrate, Area Autorizzazioni Medicinali 8 Marzo 2022**

# C.I.1 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, destinata/e ad attuare il risultato di un procedimento di rinvio dell'Unione

C.I.1 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, destinata/e ad attuare il risultato di un procedimento di rinvio dell'Unione	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Il medicinale rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento	1	1, 2, 3	IA <sub>N</sub>
b) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2, 3	IB
c) Il medicinale non rientra nel campo d'applicazione definito per il procedimento, ma la o le modifiche attuano le conclusioni del procedimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta nuove informazioni complementari		1, 3	II

Condizioni
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
Documenti da fornire
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla relativa decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano [(CMD(h)] e, in allegato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglio illustrativo.
2. Dichiarazione da cui risulta che la proposta di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di etichettatura e di foglio illustrativo è identica, per le sezioni pertinenti, a quella allegata alla decisione della Commissione o, se del caso, all'accordo raggiunto dal CMDh.
3. Informazioni aggiornate sul prodotto.

**41. Può essere presentata una variazione di tipo IA<sub>IN</sub> sotto la categoria C.I.1.a per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di uno *Union referral*?**

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo a uno *Union Referral* può essere presentata come tipo IA<sub>IN</sub> solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi al *referral* non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA. Si fa riferimento alla Q&A 3.20, CMDh/132/2009/Rev.27.

### **3.20. How should the outcome of a Union safety referral procedure be implemented?**

#### **Answer:**

Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a Union safety referral procedure (submitted in accordance with art 31 and art 107i of directive 2001/83/EU) should normally be submitted as a type IA<sub>IN</sub> C.I.1.a variation. This is provided that the medicinal product is covered by the defined scope of the procedure (i.e. included in Annex I) and the following condition is fulfilled in accordance with the classification guideline:

“The variation implements the wording requested by the authority and it does not require the submission of additional information and/or further assessment.”

Often further assessment is needed. For example, proposed new text cannot be implemented without adapting or deleting previously approved text. In some referral outcomes there are optional texts to be implemented depending on the pharmaceutical form.

Therefore, applicants are always encouraged to consider if further assessment would be needed by the authorities when implementing the outcome of a Union referral procedure and in this case submit the application as a type IB C.I.1.a instead.

## C.I.2 Adeguamento all'originator

La variazione C.I.2 può essere presentata dal titolare del medicinale generico/ibrido/biosimilare alle autorità regolatorie per adeguarsi alle modifiche apportate dal titolare del medicinale di riferimento.

Può essere presentata per farmaci autorizzati con base legale **10.1** e **10.3**

Il titolare del medicinale equivalente deve aggiornare gli stampati in relazione ad ogni variazione implementata dal titolare del farmaco originator nel corso degli anni dopo il rilascio dell' AIC del medicinale.

L'equivalente deve presentare **una** C.I.2 a) per ogni variazione presentata dall'originator.

## C.I.2 Adeguamento all'originator

C.I.2 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo di un medicinale generico/ibrido/biosimilare in seguito a una valutazione della stessa modifica apportata al prodotto di riferimento	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione di una o più modifiche per le quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a presentare nuove informazioni complementari		1, 2	IB
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari (ad esempio, sulla comparabilità)			II
<b>Documenti da fornire</b>			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: richiesta dell'EMA o dell'ANC, se del caso.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			

## C.I.2 Adeguamento all'originator

Il titolare AIC che presenta una domanda di variazione per adeguarsi al suo prodotto di riferimento deve:

- Presentare i testi dell'originator ai quali si adegua
- Indicare la data di autorizzazione della versione dei testi a cui si adegua
- Indicare, in caso di grouping, le variazioni dell'originator a cui si adegua



## Come stabilisco in numero corretto di variazioni da presentare?

**32. Come discriminare correttamente, per un medicinale generico, il numero di variazioni da dover presentare per proporre un allineamento corretto al relativo medicinale di riferimento?**

In accordo al documento “Orientamenti riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni” (*Classification Guideline*) nonché al documento del CMDh Q&A - *List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, Q. 4.19.*, ogni singola modifica delle informazioni del prodotto di un medicinale generico per proporre l’allineamento al medicinale di riferimento richiede la presentazione di una variazione in accordo alla tipologia C.I.2.a,b o z. La singola modifica è identificata dall’insieme di dati che determina la variazione. Più variazioni possono essere raggruppate in accordo alle indicazioni fornite dal documento *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products*, <http://www.hma.eu/96.html>. Tuttavia, qualora non fosse possibile risalire al numero di procedure di variazione presentate per il medicinale di riferimento potrà essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b.

**4.19. How can generic MAs be adapted to the most current version of the SmPC of the reference medicinal product, if the results of several procedures, e.g. type II variations have to be considered?**

**Answer (Human & Veterinary):**

The applicant has to submit one variation application according to C.I.2 a, b or z for each single change applied for. The single change is defined by one data package triggering the variation. All these single changes may be combined in one grouped application, see also examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products, <http://www.hma.eu/96.html>.

(Human: For implementing PRAC recommendation or PSUR worksharing see Question 4.14, which is applicable for all MAs).

It is not acceptable for generics to wait for the originator to have implemented all these changes and subsequently submit a single variation C.I.2.a in order to adapt to the originator. Nor is it possible for any MA to include all the changes in a Company Core Data Sheet (CCDS) and to submit a single variation of type II under category C.I.4.

**Ogni qualvolta l'azienda titolare di un medicinale generico/ibrido/biosimilare chieda di adeguare il proprio testo al medicinale di riferimento che non risulta armonizzato nei diversi paesi, è necessario presentare sempre una variazione di tipo II C.I.2.b**

36. Qual è il modo corretto di procedere per aggiornare i testi *common* di un medicinale generico, registrato con procedura di MR/DC, rispetto alle informazioni di sicurezza del medicinale di riferimento, quando i testi del medicinale di riferimento nei diversi Stati non sono armonizzati? In questo caso, quale medicinale deve essere preso come riferimento per la variazione del generico (es. testo dell'Originator nel RMS)? Qual è la classificazione della variazione?

Se il medicinale di riferimento di un medicinale generico approvato per procedura di MR/DC non è armonizzato nei diversi Stati Membri, deve essere presentata una variazione di tipo II C.I.2.b. A supporto della domanda deve essere presentata una *Clinical overview* o *Clinical Expert Statement* che giustifichi la scelta del medicinale preso come riferimento, eventualmente accompagnata da altra documentazione a supporto. Come regola generale deve essere scelto come riferimento il medicinale con le informazioni del prodotto più aggiornate rispetto alle informazioni di sicurezza. Qualora le informazioni di sicurezza del generico risultassero più aggiornate di quelle del medicinale di riferimento non armonizzato, tali informazioni aggiuntive non devono essere eliminate o modificate. Qualora l'aggiornamento delle informazioni del prodotto presentate per il medicinale generico fosse relativo a informazioni di sicurezza armonizzate nel medicinale di riferimento autorizzato nei diversi Stati Membri, a causa di una modifica presentata tramite procedura di *worksharing*, può essere presentata una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

**3.23. Can a MRP variation be submitted under C.I.2.a (Change in the product information following assessment of the same change for the reference product) as a type IB if the product information of the reference product is not harmonised in all member states concerned?**

**Answer (Human & Veterinary):**

The reference product that is adapted to has to be the reference product from the original application which has to be confirmed in the application form. It has to be identical for all products in the application and approved via MRP/DCP (including products harmonised via an article 30 referral/human or article 34 referral/veterinary) or via the Centralised procedure. The European procedure number of the reference product should also be stated in the application form. If the reference product is approved via the National procedure in several member states and the relevant sections of the product information have not been harmonised e.g. by a worksharing procedure, the variation should be submitted as a type II variation under C.I.2.b.

However, these type II variations would be accepted with a limited data package. An update of the overview and a sound justification for all proposed changes (e.g. explaining why a certain reference text has been selected for a specific change) would be regarded as sufficient documentation in these cases. As a general rule the highest level of safety information as included in the reference product's product information should be chosen.

15. È possibile presentare una variazione per la richiesta di attribuzione di un nuovo medicinale di riferimento (ad es. quando l'AIC del medicinale di riferimento indicato nella prima domanda di autorizzazione non è più valida)?

Il medicinale di riferimento di un medicinale approvato con domanda presentata in accordo agli artt. 10(1) e 10(3) della Direttiva 2001/83/CE (*generic* e *hybrid* application) non può essere cambiato per tutto il corso della vita del medicinale. L'AIC resta valida anche se l'AIC del medicinale di riferimento è stata revocata o è decaduta. E' possibile indicare un diverso medicinale di riferimento, appartenente tuttavia alla stessa *Global Marketing Authorisation* (GMA), solo per aggiornare i test con le informazioni di sicurezza. Qualora non fosse disponibile un medicinale di riferimento appartenente alla stessa GMA, il titolare del medicinale generico ha comunque l'obbligo di mantenere le informazioni del prodotto aggiornate proponendo le modifiche delle informazioni di sicurezza in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh o a evidenze riportate in letteratura. Si fa riferimento al documento di Q&A disponibile sul sito del CMDh al seguente link:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/Questions\\_Answers/CM Dh\\_132\\_2009\\_Rev56\\_05\\_2020\\_clean\\_c - QA](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Questions_Answers/CM Dh_132_2009_Rev56_05_2020_clean_c_-_QA)

### Come comportarsi se il medicinale di riferimento è:

- **decaduto**
- **revocato**
- **autorizzato in UK dopo la Brexit?**

**34. Se un medicinale autorizzato ai sensi degli artt. 10(1) e 10(3) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche ha come medicinale di riferimento un medicinale autorizzato in UK, quale medicinale di riferimento deve essere scelto per gli aggiornamenti delle informazioni di sicurezza dopo l'entrata in vigore di Brexit?**

Alla fine del periodo di transizione non è più possibile utilizzare come medicinale di riferimento per domande di nuova AIC o variazione un medicinale con AIC in UK. Pertanto, in analogia ai casi in cui il medicinale di riferimento è stato revocato o l'AIC è decaduta, può essere preso come medicinale di riferimento un altro medicinale appartenente alla stessa GMA del medicinale UK, autorizzato in un altro Stato Membro. In questo caso, l'adeguamento alle informazioni di sicurezza del medicinale generico al medicinale preso come riferimento, può avvenire tramite la presentazione di una variazione di Tipo IB C.I.2.a.

Tuttavia, se il medicinale generico chiede di adeguare gli stampati a quelli di medicinali appartenenti alla stessa GMA con testi non armonizzati, deve essere presentata una variazione di tipo II sotto la categoria C.I.2.b (vedere Q&A 3.23).

Se non è disponibile un medicinale EU appartenente alla stessa GMA, può essere preso come riferimento un medicinale non appartenente alla stessa GMA del medicinale UK e gli aggiornamenti dovranno essere presentati tramite variazione di tipo II sotto la categoria C.I.4.

Si fa riferimento al documento *Practical guidance for procedures related to Brexit for medicinal products for human use approved via MRP/DCP* disponibile al link [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human Medicines/CMD h\\_/BREXIT/CMDh 373 2018\\_Rev.8\\_04\\_2021\\_clean - Brexit\\_PG.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/BREXIT/CMDh_373_2018_Rev.8_04_2021_clean_-_Brexit_PG.pdf).

Qualora il titolare non voglia utilizzare un diverso medicinale di riferimento, si ricorda che il titolare del medicinale generico è tenuto comunque ad aggiornare le informazioni di sicurezza del medicinale in accordo alle raccomandazioni del PRAC e del CMDh.

## C.I.3: aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o ancora le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli art. 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006

C.I.3 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano al fine di attuare le conclusioni di un procedimento concernente un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o ancora le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente	1 ↑	1, 2	I <sup>AN</sup>
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari		2	II

<b>Condizioni</b>
1. La variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità competente e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
<b>Documenti da fornire</b>
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: riferimento all'accordo/valutazione dell'autorità competente.
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.

**42. Può essere presentata una variazione di tipo IA<sub>IN</sub> sotto la categoria C.I.3.a per la modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una procedura riguardante lo PSUR o il PASS o una procedura secondo l'articolo 45 e 46 del Regolamento 1901/2006?**

La variazione per l'aggiornamento degli stampati in accordo una raccomandazione del PRAC o del CHMP relativa a procedure di PSUR, PASS o artt. 45 e 46 del Regolamento Pediatrico può essere presentata come tipo IA<sub>IN</sub> solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando i testi relativi all'*Assessment/Outcome* della procedura di cui alla domanda di variazione non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA durante la fase di istruttoria della variazione. Riguardo all'aggiornamento stampati a seguito di PSUR *worksharing*, non essendo concordato a livello europeo il testo del Foglio illustrativo, le variazioni vanno presentate come IB, C.I.3.z. Si fa riferimento alla Q&A 3.3, CMDh/132/2009/Rev.27.



### **3.3. Which procedure type is applicable for the implementation of product information updates after a PSUR worksharing procedure or single PSUR assessment (PSUSA) and when should the variations be submitted?**

#### **Answer:**

The implementation of product information updates after a PSUR-WS can be submitted as a type IB variation under category C.I.3.z of the classification guideline provided no new additional data are submitted by the MAH. Although the revised PL wording (which is not usually agreed in the PSUR worksharing procedure) is not considered to be 'new additional data' a notification would not be possible, as there would be no agreed leaflet wording and no harmonised national translations. However, if the implementation of the product information update needs to be substantiated by new additional data submitted by the MAH then a type II variation under category C.I.3.b must be submitted.

In the case of implementation of product information updates after finalisation of a single PSUR assessment (with PRAC recommendation) a variation IA<sub>IN</sub> under category C.I.3.a may be submitted if harmonised national translations are available irrespective of the medicinal product being part of the procedure and no further adaptation of the currently approved wording to the decision (EC or CMDh decision) is necessary. In cases where the wording has to be adapted this has to be submitted as a type IB under category C.I.3.z. In case the MAH submitted new data for assessment, the variation type to be submitted should be a type II (see also Q/A No. 8 on Pharmacovigilance (<http://www.hma.eu/20.html>)).

For PSUSAs of NAPs the EMA publishes a timetable for submission of the variations which is applicable for all affected products including those that are not listed in the annex to the decision.

For PSUSAs of CAPs or mixed CAPs/NAPs the EC publishes the outcome but without a timeframe for submission. For all products that are involved in these procedures (as listed in the Annex to the EC decision) the Commission decision is to be implemented by the NCAs within 30 days. By analogy to the implementation of referral procedures, the respective variations have to be submitted within 10 days after publication of the Commission Decision on the EC website. For generic products or others not concerned by the PSUSA procedure itself, the changes have to be submitted via a variation procedure within 60 days of the publication of the Commission Decision on the EC website.

It should be noted that in case of type IA<sub>IN</sub> variations the changes have to be implemented before submission, for type IB variations after approval.

## C.I.4 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza

<b>C.I.4 Una o più modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo in seguito a nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza</b>	<b>Condizioni da rispettare</b>	<b>Documenti da fornire</b>	<b>Tipo di procedura</b>
			<b>II</b>
<p>Nota: questa variazione non si applica qualora i nuovi dati siano stati presentati nel quadro della variazione C.I.13. In tali casi, la o le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), dell'etichettatura e/o del foglio illustrativo rientrano nel campo di applicazione della variazione C.I.13.</p>			

Le C.I.4 posso derivare anche da **Upgrade di variazioni di tipo IB** qualora l'Autorità competente ravvisi la necessità della presentazione di nuovi dati a supporto per l'inserimento delle nuove informazioni richieste dal titolare.

A seconda delle sezioni del RCP aggiornate, le variazioni di tipo II si suddividono come segue:

- **Qualità** (sez. 2,3,6)
- **Sicurezza**
  - Sicurezza preclinica (sez. 4.6 e 5.3)
  - Sicurezza Clinica ( sez. dal 4.3 al 4.9)
- **Efficacia** ( sez. 4.1, 4.2 e 5)

## C.I.11 Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione dei rischi

C.I.11 Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, o modifiche ad essi apportate, compreso il piano di gestione dei rischi	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Attuazione della o delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente	1	1, 2	IA <sub>EN</sub>
b) Attuazione di una o più modifiche che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve suffragare con nuove informazioni complementari, laddove sia necessaria una valutazione significativa da parte dell'autorità competente*			II

<b>Condizioni</b>
1. La variazione rende effettiva l'azione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
<b>Documenti da fornire</b>
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento alla decisione pertinente dell'autorità competente.
2. Aggiornamento della sezione pertinente del fascicolo.
Nota: questa variazione si applica ai casi in cui l'unica modifica introdotta riguarda le condizioni e/o gli obblighi di autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il piano di gestione dei rischi, le condizioni e/o gli obblighi relativi alle autorizzazioni all'immissione in commercio in circostanze eccezionali nonché l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio.
*L'introduzione di un piano di gestione dei rischi richiesto dall'autorità competente necessita sempre di una valutazione significativa.

**37. Nell'ambito di una variazione che consiste nell'introduzione, o in una modifica, di obblighi e condizioni relativi ad un'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso il piano di gestione dei rischi (tipologia C.I.11), quando la modifica determini una modifica nei testi del medicinale, deve essere presentata anche una variazione relativa all'aggiornamento dei testi?**

La modifica delle informazioni del prodotto deve essere sempre richiesta tramite apposita variazione. Nel caso in cui la modifica dei testi sia determinata dall'introduzione della condizione all'AIC, incluso il piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan – RMP*) del medicinale, questa deve essere presentata separatamente come tipo II C.I.4, o come grouping insieme alla variazione C.I.11.

## C.I.13 Altre variazioni non disciplinate specificamente nel presente allegato, che comportano la presentazione di studi all'autorità competente\*

C.I.13 Altre variazioni non disciplinate specificamente nel presente allegato, che comportano la presentazione di studi all'autorità competente*	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
			II
<p>Nota: nei casi in cui la valutazione, da parte dell'autorità competente, delle informazioni presentate comporta una modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo, la relativa modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo è oggetto della variazione.</p> <p>L'inclusione della dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006 è anch'essa coperta da tale variazione (purché siano stati soddisfatti i requisiti stabiliti dal medesimo regolamento).</p> <p>*Questa variazione non si applica alle variazioni che possono essere considerate di tipo IB "per default" in qualsiasi altra sezione del presente allegato.</p>			

**38. Se a seguito della presentazione di uno studio richiesto dall’Autorità Competente presentato attraverso una variazione C.I.13 è necessario apportare una modifica alle informazioni del prodotto, è necessario presentare una variazione separata?**

Nell’ambito della C.I.13, come chiaramente indicato nella Linea guida riguardante le diverse categorie di variazioni e l’applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008 , *se la valutazione, da parte dell’autorità competente, delle informazioni presentate comporta una modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell’etichettatura o del foglio illustrativo, la relativa modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell’etichettatura o del foglio illustrativo è oggetto della variazione.* Quindi la modifica dei testi è coperta dalla variazione C.I.13.

**39. Se a seguito della conduzione di uno studio richiesto dall’Autorità Competente presentato tramite variazione C.I.13 o sulla base di nuovi dati di qualità, clinica, non clinica, presentati con variazione C.I.4 si deve apportare una modifica al RMP, è necessario presentare una variazione separata?**

Nell’ambito di una variazione di aggiornamento delle informazioni del prodotto sulla base di nuovi dati sotto la categoria C.I.4 o C.I.13 è possibile modificare il RMP senza presentare una variazione separata. Si fa riferimento alla Q/A 2 del documento Q&A - *Pharmacovigilance Legislation* disponibile al seguente link:  
[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CM Dh\\_257\\_2012\\_Rev23\\_2020\\_12\\_clean\\_QA\\_on\\_PhV.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CM Dh_257_2012_Rev23_2020_12_clean_QA_on_PhV.pdf).



## C.I.6: Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche

<b>C.I.6 Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche</b>	<b>Condizioni da rispettare</b>	<b>Documenti da fornire</b>	<b>Tipo di procedura</b>
<b>a) Aggiunta di una nuova indicazione terapeutica o modifica di un'indicazione approvata</b>			<b>II</b>
<b>b) Soppressione di un'indicazione terapeutica</b>			<b>IB</b>
Nota: quando la modifica avviene nel contesto dell'applicazione delle conclusioni di un procedimento di rinvio oppure, per un medicinale generico/ibrido/biosimilare, in seguito alla valutazione della stessa modifica per il medicinale di riferimento, si applicano rispettivamente le variazioni C.I.1 e C.I.2.			

Per i medicinali **rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale in classe A o H** in presenza di **una nuova indicazione terapeutica** prima di poter finalizzare la pratica va inviata dal Referente dell' Ufficio PPA al titolare AIC «**Comunicazione di parere favorevole per Aggiunta nuova indicazione**».

Il titolare AIC **entro 30 giorni** dalla data di ricezione della presente comunicazione deve presentare al Settore HTA ed economia del farmaco, **la propria proposta di prezzo ai sensi della normativa vigente**.

Alla fine dell'iter di contrattazione potrà essere finalizzata la pratica.

## Indicazioni terapeutiche coperte da brevetto

L'aggiornamento degli stampati dei medicinali generici **per eliminazione o aggiunta di indicazioni terapeutiche per motivazioni legate alla copertura brevettuale del prodotto di riferimento** (originator) è gestito a livello nazionale dalle singole Autorità competenti, anche per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata.

In caso di medicinali generici già autorizzati, indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata per la domanda di rilascio dell'AIC, per procedere all'**eliminazione** dagli stampati delle informazioni coperte da brevetto, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi **4.1, 4.2 e 5.1** del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo, l'AIFA accetta la presentazione di una variazione di **tipo IAIN**, sotto la categoria **C.I.z**.

Il successivo **re-inserimento** delle informazioni non più coperte da brevetto dei medicinali equivalenti, limitatamente alle informazioni presenti nei paragrafi **4.1, 4.2 e 5.1** del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo è richiesta una variazione **C.I.z di tipo IA(in)**.

La presentazione delle variazioni indicate dovrà essere effettuata tempestivamente ed accompagnata dall'invio di una comunicazione circa l'avvenuto deposito della variazione stessa, con l'indicazione dei medicinali coinvolti e del codice pratica generato dal Portale Variazioni, all'indirizzo [variazioni\\_brevetto@aifa.gov.it](mailto:variazioni_brevetto@aifa.gov.it)

## C.I.5 Modifica del Regime di fornitura

C.I.5 Modifica dello statuto legale di un medicinale autorizzato secondo la procedura centralizzata	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
a) Per i medicinali generici/ibridi/biosimilari in seguito a una modifica dello statuto legale approvato del medicinale di riferimento		1, 2	IB
b) Tutte le altre modifiche dello statuto legale			II
<b>Documenti da fornire</b>			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: prova dell'autorizzazione della modifica dello statuto legale (ad esempio: riferimento alla relativa decisione della Commissione).			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			
Nota: per i prodotti autorizzati a livello nazionale, approvati mediante la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata, la modifica dello statuto legale deve essere gestita a livello nazionale (e non secondo la procedura di mutuo riconoscimento della variazione).			

## C.I.7 Soppressione di una forma farmaceutica o di un dosaggio

<b>C.I.7 Soppressione:</b>	<b>Condizioni da rispettare</b>	<b>Documenti da fornire</b>	<b>Tipo di procedura</b>
<b>a) di una forma farmaceutica</b>		1, 2	IB
<b>b) di un dosaggio</b>		1, 2	IB
<b>Documenti da fornire</b>			
1. Dichiarazione da cui risulti che la presentazione o le presentazioni restanti del medicinale sono adeguate alle istruzioni di dosaggio e alla durata di trattamento menzionate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			
Nota: 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 dosaggi, la soppressione della prima non costituirà una variazione, bensì un ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio.			

**43. Quale variazione deve essere presentata per l'eliminazione di una forma farmaceutica o di un dosaggio per un medicinale autorizzato secondo procedura di MR/DC, qualora il medicinale abbia più di una forma farmaceutica/dosaggio presenti sotto una stessa MA (in Italia sotto una stessa AIC a 6 cifre)?**

L'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio va presentata come una tipo IB, C.I.7, esclusivamente negli Stati Membri interessati. E' responsabilità dell'*Applicant* individuare quali Stati necessitano di variazione per l'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio. Si fa riferimento a *Q&A 3.10, CMDh/132/2009/Rev.27*.

### **3.10. How should a deletion of a pharmaceutical form or strength be submitted?**

**Answer:**

In case of MRP/DCP or purely national marketing authorisations submission of a variation is not necessary, if they have been authorised as an independent marketing authorisation. In such cases, a withdrawal notification letter should be sent to the member state(s) concerned and the RMS has to be informed via email. Since in some MS a given pharmaceutical form or strength might have not received a marketing authorisation which is separate to the marketing authorisation for other pharmaceutical forms or strengths, in such cases the deletion of a pharmaceutical form or strength should be submitted as a variation C.I.7, only in those MS(s) according to a national procedure. It is the responsibility of the applicant to identify before submission which MS requires a variation and which MS requires a withdrawal application. In case of doubt applicants may contact the MSs in advance of the submission.

In what concerns the need for update of combined product information further to withdrawal/deletion of a strength/pharmaceutical form, if common combined product information must be updated to delete information concerning strength/pharmaceutical form deleted for all MS, a type IB variation under category C.I.z should be submitted to allow complete review across all section of the combined product information.

If only national versions of combined product information are affected, applicants should confirm with national competent authorities which is the most appropriate procedure for updating the product information.

## C.I.12 Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntivo

C.I.12 Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntivo	Condizioni da rispettare	Documenti da fornire	Tipo di procedura
	1	1, 2	IA <sub>EN</sub>
<b>Condizioni</b>			
1. Il medicinale è incluso o rimosso dall'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntivo (se del caso).			
<b>Documenti da fornire</b>			
1. In allegato alla lettera d'accompagnamento della domanda di variazione: un riferimento all'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntivo.			
2. Informazioni aggiornate sul prodotto.			
Nota: questa variazione riguarda il caso in cui l'inclusione o la soppressione del simbolo nero e note esplicative non viene effettuata nell'ambito di un'altra procedura di regolamentazione (ad esempio un rinnovo o una variazione che alterino le informazioni sul prodotto).			



## Monitoraggio addizionale

- Sono medicinali oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie.
- Si applica in particolare a:
  - medicinali contenenti **nuove sostanze attive** autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011; tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
  - medicinali per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è **tenuto a effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS)**;
  - medicinali **soggetti a studi sulla sicurezza** dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica);
  - medicinali la cui autorizzazione è **subordinata a particolari condizioni** (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o **autorizzati in circostanze eccezionali** (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali **autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione** o il **monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco**.
- Ulteriori medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale dietro **decisione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA)**.
- Tali medicinali vengono **identificati da un simbolo nero**, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale

< ▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.> **[Unicamente per medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale]**

**RCP**

**FI**

## Articolo 5 (Regolamento 1234/2008)

C.I.3.z	29/07/2013	<p>Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Articles 45 or 46 of Regulation 1901/2006:</p> <p>Implementation of wording agreed by the competent authority that require additional minor assessment, e.g. translations are not yet agreed upon.</p>	IB
C.I.z	01/07/2013	<p>Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH</p>	II

C.I.z	22/03/2010	Submission of results of assessments carried out on target patient groups in order to comply with Article 59(3) of Directive 2001/83/EC and any resulting change to the Package Leaflet.	IB*
C.I.z	26/07/2010	Clarification of the temperature of use in section 4.2 of the SmPC and section 3 of the PL to ensure the correct handling of the medicinal product	IB
C.I.z	07/06/2013	Inclusion of the statements of ADR reporting.  Note: This variation covers the situation where the inclusion of ADR reporting is not done as part of another regulatory procedure (e.g. renewal or variation procedure affecting the product information).	IA <sub>IN</sub>
C.I.z	01/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of wording agreed by the competent authority that do not require any further	IA <sub>IN</sub>
C.I.z	01/07/2013	Change(s) in the Summary of product Characteristics, Labelling or Package Leaflet intended to implement the outcome of a PRAC signal recommendation: implementation of wording agreed by the competent authority that require additional minor assessment, e.g. translations are not yet agreed upon	IB

# CASI STUDIO: ESEMPI APPLICATIVI



# ESEMPIO 1: C.I.2.a ADEGUAMENTO ALL'ORIGINATOR

## 1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

 Human  Veterinary

 National Authorisation in MRP/DCP

 EU Authorisation

 National Authorisation

 Variation procedure number(s)<sup>1</sup> (?)

Click here to populate variation number in section 2

Type of Application (tick all applicable options)

 Single variation

 Type IA<sub>MH</sub>
 Grouping of variations

 Type IA

 Worksharing

 Type IB unforeseen<sup>2</sup> (?)

 Type IB

 Type II

 Type II Art. 29<sup>4</sup> (?)

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

 Indication

 Paediatric requirements

 Safety

 Following Urgent Safety Restriction

## 3. TYPES OF CHANGE(S)

 Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation

To add a variation Item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.2.a	1

C.I.2	Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product	Procedure type	Top
<input checked="" type="checkbox"/> a)	Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH	IB	+ -

Il medicinale equivalente ha presentato una variazione C.I.2 a) (N1B/2023/XXX) per adeguarsi alla variazione VN2/2022/XXX C.I.4 dell'originator



# MEDICINALE EQUIVALENTE

# MEDICINALE ORIGINATOR

## 1. APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

Human     Veterinary

National Authorisation in MRP/DCP  
 EU Authorisation  
 National Authorisation

Variation procedure number(s)

Type of Application (tick all applicable options)

Single variation     Type IA<sub>1M</sub>  
 Grouping of variations     Type IA  
 Worksharing     Type IB unforeseen<sup>2</sup>  Type IB  
 Type II     Type II Art. 29<sup>a</sup>

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

Indication  
 Paediatric requirements  
 Safety  
 Following Urgent Safety Restriction

## 3. TYPES OF CHANGE(S)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variations included in this application: Please follow instructions below to add variation  
 To add a variation item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.2.a	1

C.I.2 Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet of a generic/hybrid/biosimilar medicinal products following assessment of the same change for the reference product

Procedure type

a) Implementation of change(s) for which no new additional data is required to be submitted by the MAH    IB

## 3. TYPES OF CHANGE(S)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked.

Variation included in this application: Please follow instructions below to add variation  
 To add a variation item, Click Show All Types and select check boxes for the required variation items. When all items have been selected click Show only Selected.

Show All Types

Variation	Selected
C.I.z	1
C.I.4	1

C.I Changes (Safety/Efficacy) to Human and Veterinary Medicinal Products

Procedure type

IA     IB     II

Art. 5

z) Other variation    Implement. Date:

Procedure type

C.I.4 Change(s) in the Summary of Product Characteristics, Labelling or Package Leaflet due to new quality, preclinical, clinical or pharmacovigilance data.    II

***4.19. How can generic MAs be adapted to the most current version of the SmPC of the reference medicinal product, if the results of several procedures, e.g. type II variations have to be considered?***

**Answer (Human & Veterinary):**

The applicant has to submit one variation application according to C.I.2 a, b or z for each single change applied for. The single change is defined by one data package triggering the variation. All these single changes may be combined in one grouped application, see also examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products, <http://www.hma.eu/96.html>.

(Human: For implementing PRAC recommendation or PSUR worksharing see Question 4.14, which is applicable for all MAs).

It is not acceptable for generics to wait for the originator to have implemented all these changes and subsequently submit a single variation C.I.2.a in order to adapt to the originator. Nor is it possible for any MA to include all the changes in a Company Core Data Sheet (CCDS) and to submit a single variation of type II under category C.I.4.



**4.14. How can MAs be adapted to the most current version of the SmPC, if the results of several procedures, e.g. PRAC recommendations and PSUR worksharing or single PSUR assessment (PSUSA), have to be considered?**

**Answer:**

The applicant has to submit one variation application according to the correct category of the classification guideline for each single change applied for. The single change is defined by one data package triggering the variation. All these single changes may be combined in one grouped application, see also examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products, <http://www.hma.eu/96.html>.

It is not acceptable for generics to wait for the originator to have implemented all these changes and subsequently submit a single variation C.I.2.a in order to adapt to the originator. Nor is it possible for any MA to include all the changes in a Company Core Data Sheet (CCDS) and to submit a single variation of type II under category C.I.4.

**La presentazione della domanda di variazione del medicinale equivalente è CORRETTA?**

Comunicazione richiesta integrazione dal referente Ufficio PPA:

l'Azienda dovrà modificare la richiesta da "*single variation*" a "*grouping of variations*" di variazioni di tipo IB e integrare la documentazione presentando *application form* aggiornata di conseguenza e tariffe dovute ai sensi del DM vigente impiegando lo stesso POL.

La ditta ha 30 giorni dalla data di notifica nella comunicazione per fornire chiarimenti/integrazioni, necessari alla prosecuzione dell'iter istruttorio.

Type of Application (over an application already submitted)

*\*Note: Any change in Type of Application, will delete any selected variation in Section 3!*

Single variation  
 Grouping of variations  
 Including a line extension<sup>3</sup> ?  
 Worksharing

Type IA<sub>IN</sub>  
 Type IA  
 Type IB unforeseen<sup>2</sup> ?  
 Type IB  
 Type II  
 Type II Art. 29<sup>4</sup> ?

Change(s) concern(s)

Medical Device

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable)

Indication  
 Paediatric requirements  
 Safety  
 Following Urgent Safety Restriction  
 Quality  
 Annual variation for human influenza vaccines  
 Non-food producing target species  
 Other  
 Variation to changes related to the active substance of a human coronavirus vaccine

## Qual è la corretta presentazione?

Opzione 1

**2 x C.I.2 a)**

Opzione 2

**1 C.I.2 a)  
1 C.I. z**

**Opzione 2**

## Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

### Quali documenti devo presentare a supporto della domanda?

#### 18. Quali dati devono essere presentati per aggiornare i testi in accordo alla linea guida EMA sugli eccipienti?

Ove indicato un valore soglia al quale o al di sopra del quale è necessario inserire l'avvertenza indicata, per giustificare l'inserimento, o il mancato inserimento, della relativa informazione, deve essere allegata la sezione del modulo 3 del dossier autorizzativo nella quale è descritta la composizione quali-quantitativa in eccipienti del medicinale. Devono inoltre essere forniti i calcoli eseguiti per stabilire se la quantità di eccipiente presente nel medicinale supera o meno il valore soglia, al fine di definire la corretta avvertenza. Se non diversamente indicato, i valori soglia sono riferiti alla quantità di eccipiente assunto con la massima dose giornaliera raccomandata per il medicinale. Se il testo riporta il termine "per dose" si deve considerare la dose del medicinale. Si fa riferimento alla linea guida EMA per ulteriori informazioni.

## Si applica il silenzio/assenso?

### 46. Si può applicare il silenzio/assenso alle variazioni C.I.z per adeguamento alla linea guida sugli eccipienti?

Le variazioni C.I.z per l'adeguamento alla linea guida eccipienti possono rientrare nell'applicazione della procedura del silenzio/assenso solo nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai diversi valori soglia, l'avvertenza più appropriata da inserire negli stampati. La procedura del silenzio/assenso per variazioni di adeguamento alla linea guida degli eccipienti è sempre applicabile per medicinali autorizzati con procedure di MR/DC, concluse a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato il testo *common* e non sia richiesta un'ulteriore valutazione.

## Esempio 2: variazione di adeguamento alla linea guida EMA sugli eccipienti ad effetto noto

### Cosa si intende per univoca?

<b>Aspartame (E 951)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	Zero	<p>Questo medicinale contiene x mg di aspartame per &lt;dose&gt; equivalente a x mg/&lt;peso&gt;&lt;volume&gt;.</p> <p>Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perche' il corpo non riesce a smaltirla correttamente.</p>	<p>Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi.</p> <p>Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.</p>
--------------------------	-------------------	-------	------	--	---

<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di alcol benzilico per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.  Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.	
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli.  Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico.	La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.  Informazione da riflettere in RCP: avvertenza al paragrafo 4.4 se usato in neonati.
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.	Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Topica	Zero	Alcol benzilico può causare lieve irritazione locale.	



# Esempio 3: modifiche al QRD template e frase sulle segnalazioni avverse

## Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto

### 4.8 Effetti indesiderati

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).\*

## Foglio illustrativo

### 4. Possibili effetti indesiderati

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga <al medico> <o> <, > <al farmacista> <o all'infermiere>. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).\* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## Allegato V

### Italia

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## Nell'ambito di quale variazione posso farlo?

**19. E' possibile aggiornare l'indirizzo per l'invio delle segnalazioni relative agli eventi avversi contestualmente a una variazione del gruppo B?**

Il cambio indirizzo segnalazioni avverse all'interno di variazioni del gruppo B non è accettabile in accordo a quanto specificato dalla Q&A 3.16 del documento Q&A - *List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008 CMDh/132/2009/Rev.57*, reperibile al seguente link:  
[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_132\\_2009\\_Rev57\\_12\\_2021\\_clean\\_-\\_QA\\_on\\_Variations.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev57_12_2021_clean_-_QA_on_Variations.pdf).

L'indirizzo può essere modificato in occasione della prima variazione utile con impatto sugli stampati di tipo IB e di tipo II del gruppo C, del rinnovo dell'AIC o attraverso la presentazione di una procedura di variazione nazionale di tipo IA C.I.z.

### **3.16. Under which classification category can editorial changes be submitted?**

#### **Answer:**

Editorial changes in the SmPC (and corresponding PIL/labelling), updates in line with the QRD template, adaptation to excipient guidelines, etc. without any impact on the content of the dossier, can be included within the scope of another planned type IB or type II variation under chapter C that affects the product information. No separate variation submission is necessary and no reference to a variation code is required.

Changes to the details of the national reporting systems to communicate adverse reactions as laid down in Appendix V are also regarded as editorial, but if needed this information may also be updated through a national type IA C.I.z procedure.

Concerning other editorial changes of Module 3, 4 and 5 please refer to EMA [Post-authorisation Guidance Q&A on Editorial Changes](#).



Dott.ssa Margherita Parziale  
Ufficio Procedure Post Autorizzative  
Email: [m.parziale@aifa.gov.it](mailto:m.parziale@aifa.gov.it)

[aifa.gov.it](http://aifa.gov.it)

