REGOLAMENTO (CE) N. 541/95 DELLA COMMISSIONE

del 10 marzo 1995

concernente lo studio della modifica dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (1), modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE (2), in particolare l'articolo 15,

vista la direttiva 81/851/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni negli Stati membri e relative ai medicinali veterinari (3), modificata da ultimo dalla direttiva 93/40/CEE (4), in particolare l'articolo 23,

considerando che devono essere adottate opportune disposizioni per lo studio delle modifiche da apportare ai termini di autorizzazione all'immissione sul mercato dei medicinali che hanno beneficiato delle procedure di mutuo riconoscimento previste agli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (5), modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE, all'articolo 9, paragrafo 4 della direttiva 75/319/CEE o agli articoli 8, 8 bis e 17, paragrafo 4 della direttiva 81/851/CEE e dei medicinali per i quali si è fatto rinvio alle procedure previste agli articoli 13 e 14 della direttiva 75/319/CEE o agli articoli 21 e 22 della direttiva 81/851/CEE;

considerando che tali disposizioni si applicano anche all'esame delle richieste di variazione dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato che rientravano nell'ambito di applicazione della direttiva 87/22/CEE del Consiglio (6), del 22 dicembre 1986, per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio di medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia;

considerando che è opportuno istituire un sistema di notifica o procedure amministrative per le modifiche di minore portata, delle quali occorre una definizione precisa;

considerando inoltre che tra le variazioni che non possono essere definite di minore portata occorre distinguere quelle che devono essere considerate tali da alterare sostanzialmente l'autorizzazione all'immissione sul mercato, in particolare dal punto di vista della qualità, della sicurezza o dell'efficacia di un medicinale e da rendere necessaria una nuova richiesta di autorizzazione all'immissione sul mercato;

considerando che le disposizioni del presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano e del comitato per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Ambito e definizioni

Articolo 1

1. Il presente regolamento stabilisce la procedura per l'esame delle richieste di variazione dei termini relativi all'autorizzazione all'immissione sul mercato di medicinali che rientravano nell'ambito di applicazione della direttiva 87/22/CEE, dei medicinali che hanno beneficiato delle procedure di mutuo riconoscimento previste all'articolo 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE, dell'articolo 9, paragrafo 4 della direttiva 75/319/CEE o degli articoli 8, 8 bis e 17, paragrafo 4 della direttiva 81/851/CEE e dei medicinali per i quali si è fatto rinvio alle procedure previste dagli articoli 13 e 14 della direttiva 75/319/CEE o agli articoli 21 e 22 della direttiva 81/851/CEE.

2. Il presente regolamento non impedisce ai titolari di un'autorizzazione di adottare provvisoriamente misure di sicurezza restrittive urgenti nel caso di rischi per la salute delle persone o degli animali. Tali misure, devono essere notificate e sottoposte all'applicazione delle misure previste dal presente regolamento entro 24 ore dalla loro introduzione all'autorità competente dello Stato membro nel quale il medicinale è stato autorizzato, sempre che le autorità competenti non abbiano sollevato immediatamente obiezioni a riguardo.

Articolo 2

Ai sensi del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni:

1) Modifica dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato:

   — medicinali ad uso umano: una modifica del contenuto dei documenti di cui all'articolo 4 e 4 bis della direttiva 65/65/CEE, all'allegato della direttiva

(1) GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 13.
(2) GU n. L 214 del 24. 8. 1993, pag. 22.
(3) GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 1.
(4) GU n. L 214 del 24. 8. 1993, pag. 31.
(5) GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.
(6) GU n. L 15 del 17. 1. 1987, pag. 38.

75/318/CEE e all'articolo 2 della direttiva 75/319/CEE rispetto alla versione esistente al momento della decisione relativa all'autorizzazione all'immissione sul mercato o dopo l'approvazione di una variazione precedente ;

— medicinali ad uso veterinario : una modifica del contenuto dei documenti di cui agli articoli 5, 5 bis e 7 della direttiva 81/851/CEE rispetto alla versione esistente al momento della decisione relativa all'autorizzazione all'immissione sul mercato o dopo l'approvazione di una variazione precedente ;

sono esclusi i casi per i quali deve essere presentata una nuova richiesta di autorizzazione all'immissione sul mercato ai sensi dell'allegato II del presente regolamento.

2) Stato membro di riferimento : lo Stato membro che, relativamente ad un dato medicinale, ha redatto la relazione di valutazione che ha costituito la base delle procedure comunitarie previste all'articolo 1 del presente regolamento o, alternativamente, lo Stato membro a tale scopo prescelto dal titolare dell'autorizzazione per l'applicazione del presente regolamento.

3) Misure restrittive urgenti per motivi di sicurezza : una modifica provvisoria delle informazioni relative al prodotto da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato che restringe le indicazioni, o le specie per le quali il prodotto è indicato o ne alteri la posologia, oppure aggiunga controindicazioni e/o avvertenze sulla base di una nuova conoscenza rilevante per l'utilizzo sicuro del prodotto.

Articolo 3

1. a) Una « modifica di minore portata » (tipo I) significa una modifica così come definita all'articolo 2 ed elencata nell'allegato I del presente regolamento, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato.

b) Con « variazione di maggiore portata » (tipo II) si intende una modifica così come definita all'articolo 2 che non può essere considerata una modifica di tipo I nel senso indicato dal precedente paragrafo.

2. Ai sensi del presente regolamento il trasferimento di un'autorizzazione all'immissione sul mercato ad un nuovo titolare e la modifica del limite massimo di residui (LMR) non possono essere considerati una variazione ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 1, salvo casi di cui al punto 3 dell'allegato I del presente regolamento.

Procedura di notifica per le notifiche di minore portata

Articolo 4

1. a) Per ottenere una modifica di tipo I occorre inviare contemporaneamente alle autorità competenti nazionali dei diversi Stati membri nei quali il medicinale è stato autorizzato un'identica richiesta accompagnata dai documenti che dimostrino che le condizioni previste dall'allegato I del presente regolamento relativamente alla modifica richiesta sono state soddisfatte, e tutti i documenti modificati in conseguenza della richiesta.

b) I suddetti documenti comprendono l'elenco degli Stati membri interessati dalla richiesta di modifica e devono indicare lo Stato membro di riferimento per il medicinale in questione.

2. Gli Stati membri interessati notificano immediatamente allo Stato membro di riferimento il ricevimento della richiesta. Lo Stato membro di riferimento informa gli Stati membri interessati e il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato della data di avvio della procedura.

3. Una richiesta ai sensi del paragrafo 1 non può riguardare più di una modifica dell'autorizzazione all'immissione sul mercato. Qualora si debbano apportare più modifiche ad un'unica autorizzazione, si deve presentare una richiesta ai sensi del paragrafo 1 per ciascuna modifica desiderata ; ciascuna richiesta deve contenere un riferimento alle altre richieste presentate.

4. In deroga al paragrafo 3, qualora una modifica dell'autorizzazione all'immissione sul mercato comporti necessariamente uno o altri cambiamenti essi possono essere compresi in un'unica richiesta. Quest'ultima deve illustrare il rapporto intercorrente tra la modifica principale e quelle conseguenti.

5. Per essere valida una richiesta ai sensi del paragrafo 1 deve essere conforme alle disposizioni del presente articolo ed accompagnata dal versamento della relativa tassa prevista dai regolamenti nazionali vigenti.

Articolo 5

1. Se entro 30 giorni dalla data di avvio della procedura, l'autorità competente nazionale dello Stato membro di riferimento non ha inviato al titolare di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che ha presentato la suddetta richiesta la notifica di cui al paragrafo 2 del presente articolo, la modifica richiesta si ritiene approvata da tutti gli Stati membri cui la richiesta è stata presentata.

2. Qualora una delle autorità competenti nazionali interessate non possa accogliere la richiesta di modifica, essa deve comunicare allo Stato membro di riferimento gli elementi che oggettivamente ne impediscono l'approvazione entro un periodo di 20 giorni dalla data di avvio della procedura. Lo Stato membro di riferimento deve inviare, entro il termine previsto al paragrafo 1, una notifica motivata al titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato che ha presentato la richiesta ;

a) entro 30 giorni dalla data di ricevimento della suddetta notifica il titolare dell'autorizzazione può modificare un'unica volta la richiesta in modo da tenere debito

conto degli elementi indicati nella notifica. In tal caso le disposizioni del presente articolo si applicano alla richiesta modificata ; tutte le richieste di cui all'articolo 4 si ritengono modificate in tal senso ;

b) qualora il titolare di un'autorizzazione non modifichi la richiesta nel senso indicato alla precedente lettera a), tutte le richieste sono da ritenersi respinte. L'autorità competente nazionale dello Stato membro di riferimento notifica immediatamente l'esito negativo al titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato e alle altre autorità competenti nazionali interessate.

3. Qualora all'origine della mancata accettazione della richiesta vi sia una discordanza di opinioni da parte delle autorità competenti nazionali degli Stati membri interessati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato può, entro 10 giorni della conclusione della procedura di cui al presente articolo, paragrafo 2, deferire la questione all'Agenzia per l'applicazione dell'articolo 15, ultimo paragrafo, della direttiva 75/319/CEE o dell'articolo 23, ultimo paragrafo, della direttiva 81/851/CEE.

Procedura di approvazione delle modifiche di maggiore portata

Articolo 6

1. a) Per ottenere una modifica di tipo II, occorre inviare contemporaneamente alle autorità competenti nazionali nei diversi Stati membri nei quali il medicinale è stato autorizzato un'identica richiesta accompagnata dalle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 2, punto 1 del presente regolamento.

La richiesta deve anche essere corredata di :

— dati di sostegno relativi alla modifica richiesta ;

— tutti i documenti modificati in conseguenza della richiesta ;

— le relazioni degli esperti esistenti integrate o aggiornate in modo da tenere conto della modifica richiesta.

b) I suddetti documenti devono comprendere l'elenco degli Stati membri interessati dalla richiesta di variazione ed individuare lo Stato membro di riferimento per il medicinale in questione.

2. Gli Stati membri interessati notificano immediatamente allo Stato membro di riferimento il ricevimento della richiesta. Lo Stato membro di riferimento informa gli Stati membri interessati e il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato della data di avvio della procedura.

3. Una richiesta ai sensi del paragrafo 1 non può riguardare più di una modifica dell'autorizzazione all'immissione sul mercato. Qualora si debbano apportare più modifiche ad un'unica autorizzazione, si deve presentare una richiesta ai sensi del paragrafo 1 per ciascuna modifica desiderata ; ciascuna richiesta deve contenere un riferimento alle altre richieste presentate.

4. In deroga al paragrafo 3, qualora una modifica dell'autorizzazione all'immissione sul mercato comporti necessariamente uno o più cambiamenti, essi possono essere comprese in un'unica richiesta. Quest'ultima deve illustrare il rapporto intercorrente tra la modifica principale e quelle conseguenti.

5. Per essere valida una richiesta ai sensi del paragrafo 1 deve essere conforme alle disposizioni del presente articolo ed accompagnata dal versamento della relativa tassa prevista dai regolamenti nazionali vigenti.

Articolo 7

1. Entro 60 giorni dalla data di avvio della procedura l'autorità competente nazionale dello Stato membro di riferimento deve redigere una relazione di valutazione da inviare alle altre autorità competenti nazionali interessate.

2. Entro tale periodo l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può inviare al titolare di un'autorizzazione all'immissione sul mercato una richiesta unica di ulteriori informazioni oltre a quelle già fornite ai sensi dell'articolo 6. In tale caso lo Stato membro di riferimento di sua iniziativa o dietro richiesta del titolare dell'autorizzazione può prolungare il periodo fino a un massimo di altri 60 giorni.

3. Entro 30 giorni dalla data di ricevimento del progetto di decisione e della relazione di valutazione le altre autorità competenti nazionali interessate devono approvare il progetto di decisione e informarne l'autorità competente nazionale dello Stato membro di riferimento.

4. Ciascuna autorità competente nazionale interessata dalla richiesta di modifica adotta una decisione conforme al progetto di decisione di cui al paragrafo precedente. Le decisioni nazionali hanno effetto a decorrere dalla data concordata tra l'autorità nazionale competente dello Stato membro di riferimento e il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

5. Se entro il periodo previsto al paragrafo 3 il mutuo riconoscimento da parte di una o più autorità competenti nazionali del progetto di decisione dell'autorità competente nazionale dello Stato membro di riferimento non è possibile, occorre fare riferimento alle disposizioni dell'articolo 15, ultimo paragrafo, della direttiva 75/319/CEE o dell'articolo 23, ultimo paragrafo, della direttiva 81/851/CEE.

Articolo 8

Il presente regolamento entra in vigore il terzo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee.*

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

Fatto a Bruxelles, il 10 marzo 1995.

Per la Commissione

Martin BANGEMANN

Membro della Commissione

ALLEGATO I

VARIAZIONE DI PORTATA MINORE (TIPO I) RELATIVE AD UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE SUL MERCATO DI CUI ALL'ARTICOLO 3, PARAGRAFO 1

Dichiarazioni introduttive

A. In deroga, per i medicinali che rientrano nell'ambito delle direttive del Consiglio 89/342/CEE [1], 89/381/CEE [2], 90/677/CEE [3] o che siano stati considerati come derivati dall'elenco A della direttiva 87/22/CEE, la procedura indicata agli articoli 6 e 7 del presente regolamento si applica alle modifiche di minore portata n. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 e 30 come di seguito indicato.

B. Qualora una modifica comporti il conseguente aggiornamento delle informazioni relative al prodotto (sintesi delle caratteristiche del prodotto, etichettatura, foglietti illustrativi e/o annunci pubblicitari), ciò si considera parte della modifica ed il periodo necessario ad attuare il conseguente aggiornamento deve essere concordato con l'autorità competente al momento dell'approvazione della modifica.

1. *Modifica del contenuto dell'autorizzazione alla produzione*

   Condizioni da rispettare : la nuova autorizzazione alla produzione approvata dall'autorità competente di controllo deve essere inviata all'Agenzia.

2. *Cambiamento di denominazione del medicinale (sia di quella comune che di quella che figura nel prontuario)*

   Condizioni da rispettare : deve essere evitata la confusione con le denominazioni di altri medicinali esistenti ; se si tratta di una denominazione comune il cambiamento deve avvenire nel seguente ordine : dalla denominazione comune a quella del prontuario o alla DCI.

3. *Cambiamento di nome e/o di indirizzo del titolare di un'autorizzazione all'immissione sul mercato [Vedi articolo 4, lettera a) della direttiva 65/65/CEE o l'articolo 5, lettera a) della direttiva 81/851/CEE]*

   Condizioni da rispettare : il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato deve essere la stessa persona.

4. *Sostituzione di un eccipiente con un altro equivalente (esclusi i coadiuvanti per i vaccini)*

   Condizioni da rispettare : identità delle caratteristiche funzionali, nessun cambiamento nell'andamento di dissoluzione per le forme solide.

5. *Eliminazione di un colorante o sostituzione di un colorante con un altro*

6. *Aggiunta, elminazione o sostituzione di un aroma*

   Condizioni da rispettare : l'aroma proposto deve essere conforme a quanto previsto dalla direttiva 88/388/CEE del Consiglio [4].

7. *Cambiamento del peso del rivestimento delle compresse o cambiamento del peso delle capsule*

   Condizioni da rispettare : nessun cambiamento nell'andamento di diluizione.

8. *Cambiamento nella composizione qualitativa del materiale del condizionamento primario*

   Condizioni da rispettare : il materiale proposto per i contenitori deve essere per lo meno equivalente al materiale approvato per quanto riguarda le proprietà pertinenti e il cambiamento non deve riguardare i prodotti sterili.

9. *Eliminazione di un'indicazione*

   Condizioni da rispettare : la sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha destato preoccupazioni dal punto di vista della farmacovigilanza, della sicurezza preclinica o della qualità dei dati. L'operazione deve essere giustificata.

10. *Eliminazione di una via di somministrazione*

    Condizioni da rispettare : la sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha sollevato preoccupazioni dal punto di vista della farmacovigilanza, della sicurezza preclinica o della qualità dei dati. L'operazione deve essere giustificata.

---

[1] GU n. L 142 del 25. 5. 1989, pag. 14.
[2] GU n. L 181 del 28. 6. 1989, pag. 44.
[3] GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 26.
[4] GU n. L 184 del 15. 7. 1988, pag. 61.

11. *Cambiamento del produttore della sostanza attiva*

Condizioni da rispettare : le specifiche e le procedure di sintetizzazione e del controllo della qualità devono essere identiche a quelle già approvate altrimenti occorre inviare un certificato della farmacopea europea che attesti l'idoneità della sostanza attiva.

12. *Modifiche di minore portata del processo di produzione delle sostanze attive*

Condizioni da rispettare : le specifiche non devono essere influenzate negativamente ; non si devono verificare cambiamenti delle proprietà fisiche, né nuove impurità o cambiamenti nel livello delle impurità che richiedano ulteriori studi sulla sicurezza.

13. *Dimensioni del lotto della sostanza attiva*

Condizioni da rispettare : i dati relativi ai lotti devono indicare che il cambiamento non influenza la consistenza della produzione né le proprietà fisiche.

14. *Cambiamenti nelle specifiche relative alla sostanza attiva.*

Condizioni da rispettare : le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotte nuove prove o nuovi limiti.

15. *Modifica della produzione del medicinale*

Condizioni da rispettare : le specifiche relative al medicinale non devono essere influenzate negativamente ; il nuovo processo deve dare origine ad un prodotto identico per quanto attiene alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.

16. *Cambiamenti nelle dimensioni dei lotti del prodotto finito*

Condizioni da rispettare : il cambiamento non deve influenzare la consistenza della produzione.

17. *Cambiamento delle specifiche relative al medicinale*

Condizioni da rispettare : le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotte nuove prove e nuovi limiti.

18. *Sintesi o recupero di eccipienti che non rientrano nella farmacopea descritti nella documentazione principale*

Condizioni da rispettare : le specifiche non devono essere influenzate negativamente, non si devono verificare nuove impurità o cambiamenti nel livello di impurità che richiedano ulteriori studi in materia di sicurezza, non devono risultare cambiamenti nelle proprietà fisico-chimiche.

19. *Cambiamento delle specifiche relative agli eccipienti contenuti in un medicinale esclusi i coadiuvanti per i vaccini*

Condizioni da rispettare : le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.

20. *Prolungamento della durata di validità del prodotto prevista al momento dell'autorizzazione*

Condizioni da rispettare : devono essere stati realizzati studi sulla stabilità nell'ambito della documentazione approvata all'epoca del rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato ; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordata sono ancora soddisfatte.

21. *Modifica della durata di validità dopo l'apertura della confezione*

Condizioni da soddisfare : gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata sono ancora rispettate.

22. *Modifica della durata di validità dopo la ricostituzione*

Condizioni da soddisfare : gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata del prodotto ricostituito sono ancora rispettate.

23. *Cambiamento delle condizioni di conservazione*

Condizioni da soddisfare : devono essere stati realizzati studi di fattibilità da allegare al protocollo approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato ; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordata siano ancora rispettate.

24. *Cambiamenti nelle procedure di prova relative alla sostanza attiva*

Condizioni da rispettare : i risultati delle prove di convalida devono indicare che le nuove procedure di prova sono per lo meno equivalenti alle precedenti.

25. *Modifica delle procedure di prova dei medicinali*

Condizioni da soddisfare : le specifiche relative al medicinale non devono essere influenzate negativamente ; i risultati delle prove di validità devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

26. *Modifiche legate ai supplementi aggiunti alla farmacopea* (1)

Condizioni da soddisfare : la modifica deve essere apportata al solo fine di attuare le nuove disposizioni previste dal supplemento.

27. *Modifiche delle procedure di prova relative agli eccipienti non inseriti nella farmacopea*

Condizioni da soddisfare : i risultati delle prove di validità devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

28. *Modifiche della procedura di prova relativa al condizionamento primario*

Condizioni da soddisfare : i risultati delle prove di validità devono indicare che la nuova procedura è per lo meno equivalente a quella precedente.

29. *Modifiche della procedura di prova relative agli strumenti amministrativi*

Condizioni da soddisfare : i risultati delle prove di validità devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

30. *Modifiche della confezione dei medicinali per uso veterinario*

Condizioni da soddisfare : le specifiche relative ai medicinali non devono essere influenzate, le nuove dimensioni devono essere coerenti con il dosaggio e la durata approvati e riportati nella sintesi delle caratteristiche del prodotto ; la modifica non riguarda i preparati parenterali.

31. *Moifica della forma del contenitore*

Condizioni da soddisfare : il prodotto non deve subire nel contenitore modifiche di qualità e di stabilità, non si devono verificare cambiamenti nelle interazioni contenitore/prodotto.

32. *Modifica delle impressioni, delle punzonature o di altri contrassegni (eccetto le incisioni) apposti sulle compresse o delle impressioni sulle capsule*

Condizioni da soddisfare : i nuovi contrassegni non devono generare confusioni con altre compresse o capsule.

33. *Cambiamento di dimensione delle tavolette, delle capsule, delle supposte e dei pessari in assenza di modifiche della composizione quantitativa e della massa media*

Condizioni da soddisfare : non si deve verificare alcun cambiamento nell'andamento di dissoluzione.

---

(1) Se negli incartamenti si fa riferimento all'edizione « attuale » della farmacopea ; non occorre alcuna notifica, perché la modifica si apportata entro sei mesi dall'adozione della monografia.

ALLEGATO II

Modifiche di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che comportano una nuova richiesta ai sensi dell'articolo 2

Talune modifiche di un'autorizzazione all'immissione sul mercato devono essere ritenute tali da alterare sostanzialmente i termini di tale autorizzazione e pertanto non possono essere considerati una modifica ai sensi dell'articolo 15 della direttiva 75/319/CEE o ai sensi dell'articolo 23 della direttiva 81/851/CEE. Per tali cambiamenti, qui di seguito elencati, occorre presentare una nuova richiesta all'immissione sul mercato. Il presente allegato non pregiudica le disposizioni dell'articolo 4 della direttiva 65/65/CEE e dell'articolo 5 della direttiva 81/851/CEE.

Al momento di esaminare una richiesta di nuova autorizzazione all'immissione sul mercato, l'Agenzia valuta anche se in conformità delle norme comunitarie, il precedente medicinale debba essere ritirato del mercato.

Modifiche che comportano una nuova richiesta

1. *Modifiche delle sostanze attive:*

   i) aggiunta di una o più sostanze attive ivi compresi componenti antigenici per i vaccini;

   ii) eliminazione di una o più sostanze attive ivi compresi componenti antigenici per i vaccini;

   iii) modifica quantitativa delle sostanze attive;

   iv) sostituzione di sostanze attive con un derivato o un complesso a base di sali o esteri (con la stessa azione terapeutica);

   v) sostituzione di una miscela con un isomero diverso, una diversa miscela di isomeri o un isomero isolato (ad esempio di una miscela racemica con un unico enenziomero);

   vi) sostituzione di una sostanza biologica o di un prodotto biotecnologico con uno a diversa struttura molecolare; modifica del vettore utilizzato per produrre il materiale di base o antigenico, ivi compresa una biblioteca centrale cellulare principale derivata da altra fonte;

   vii) un nuovo meccanismo legante o di accoppiamento per i radiofarmaci.

2. *Modifica delle indicazioni terapeutiche* (1)

   i) Aggiunta di un'indicazione in una diversa area terapeutica, riguardante il trattamento, la diagnosi o la profilassi;

   ii) cambiamento dell'indicazione con destinazione ad un'area terapeutica differente, che riguardi il trattamento, la diagnosi o la profilassi.

3. *Modifiche relative alla potenza, alla forma farmaceutica e via di somministrazione* (2)

   i) modifica della biodisponibilità;

   ii) modifica della farmacocinetica (ad esempio cambiamento del tasso di rilascio);

   iii) aggiunta di una nuova proprietà;

   iv) modifica o aggiunta di una nuova forma farmaceutica;

   v) aggiunta di una nuova via di somministrazione.

4. *Modifiche di medicinali ad uso veterinario*

   i) aggiunta o modifica delle specie di destinazione;

   ii) riduzione del periodo di sospensione per i medicinali ad uso veterinario destinati ed animali da produzione alimentare.

---

(1) L'area terapeutica è definita come il terzo livello del codice della chimica anatomica terapeutica (ATC/ATC Vet).
(2) Per quanto riguarda la somministrazione parenterale occorre distinguere tra somministrazione endoarteriosa, endovenosa, intramuscolare, sottocutanea e per via diversa. Per quanto riguarda la somministrazione a volatili, la somministrazione per via respiratoria, orale e oculare (nebulizzazione) utilizzata per la vaccinazione sono considerate come vie di somministrazione equivalenti.