

**Il presente testo è un semplice strumento di documentazione e non produce alcun effetto giuridico. Le istituzioni dell'Unione non assumono alcuna responsabilità per i suoi contenuti. Le versioni facenti fede degli atti pertinenti, compresi i loro preamboli, sono quelle pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea e disponibili in EUR-Lex. Tali testi ufficiali sono direttamente accessibili attraverso i link inseriti nel presente documento**

**► B DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO  
del 6 novembre 2001  
recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano  
(GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67)**

Modificata da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► <u>M1</u>	Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003	L 33	30	8.2.2003
► <u>M2</u>	Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003	L 159	46	27.6.2003
► <u>M3</u>	Direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004	L 136	85	30.4.2004
► <u>M4</u>	Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004	L 136	34	30.4.2004
► <u>M5</u>	Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006	L 378	1	27.12.2006
► <u>M6</u>	Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007	L 324	121	10.12.2007
► <u>M7</u>	Direttiva 2008/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 marzo 2008	L 81	51	20.3.2008
► <u>M8</u>	Direttiva 2009/53/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 giugno 2009	L 168	33	30.6.2009
► <u>M9</u>	Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009	L 242	3	15.9.2009
► <u>M10</u>	Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010	L 348	74	31.12.2010
► <u>M11</u>	Direttiva 2011/62/UE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011	L 174	74	1.7.2011
► <u>M12</u>	Direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2012	L 299	1	27.10.2012
► <u>M13</u>	Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017	L 117	1	5.5.2017
► <u>M14</u>	Regolamento (UE) 2019/5 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018	L 4	24	7.1.2019
► <u>M15</u>	Regolamento (UE) 2019/1243 del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 giugno 2019	L 198	241	25.7.2019

Rettificata da:

- C1 Rettifica, GU L 87 del 31.3.2009, pag. 174 (1394/2007)
- C2 Rettifica, GU L 276 del 21.10.2011, pag. 63 (2010/84/UE)
- C3 Rettifica, GU L 316 del 13.12.2018, pag. 24 (2010/84/UE)

**▼B****DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO****del 6 novembre 2001****recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano**

## TITOLO I

## DEFINIZIONI

*Articolo 1*

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

**▼M4**2) *medicinale*:

- a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o
- b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

**▼B**3) *sostanza*:

ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

- umana, come:
  - il sangue umano e suoi derivati,
- animale, come:
  - microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue,
- vegetale, come:
  - microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione,
- chimica, come:
  - elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi.

**▼M11**3 bis) *sostanza attiva*:

qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere usata nella fabbricazione di un medicinale e che diventa, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche ovvero a stabilire una diagnosi medica.

3 ter) *eccipiente*:

qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva e dal materiale di imballaggio.

**▼ B**

- 4) *medicinale immunologico:*
- ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni:
- a) i vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare:
- i) gli agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva, quali il vaccino anticolerico, il BCG, il vaccino antipolio, il vaccino antivaaioloso;
  - ii) gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità comprendenti tra l'altro la tubercolina e la tubercolina PPD, le tossine utilizzate per i test di Schick e Dick, la brucellina;
  - iii) gli agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva quali l'antitossina difterica, la globulina antivaaiolosa, la globulina antilinfocitica.
- b) gli allergeni sono qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.

**▼ M6**

- 4 bis) *medicinale per terapia avanzata:*
- un prodotto quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate <sup>(1)</sup>.

**▼ M4**

- 5) *medicinale omeopatico:*
- ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente negli Stati membri; un medicinale omeopatico può contenere più principi.

**▼ B**

- 6) *radiofarmaco:*
- qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario.
- 7) *generatore di radionuclidi:*
- qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco.
- 8) **► M4 kit ◀:**
- qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione.

<sup>(1)</sup> GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.

**▼ B**

- 9) *precursore di radionuclidi:*
- qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione.
- 10) *medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani:*
- medicinali a base di costituenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori di coagulazione e le immunoglobuline di origine umana.

**▼ M10**

- 11) *effetto collaterale negativo:*
- la reazione nociva e non voluta ad un medicinale.

**▼ B**

- 12) *grave effetto collaterale negativo:*
- l'effetto collaterale negativo che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.
- 13) *effetto collaterale negativo inatteso:*
- l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**▼ M10**

- 15) *studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione:*
- lo studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

**▼ B**

- 16) *abuso di medicinali:*
- l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico.
- 17) *distribuzione all'ingrosso di medicinali:*
- qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate, nello Stato membro interessato, a fornire medicinali al pubblico.

**▼ M11**

- 17 bis) *brokeraggio di medicinali:*
- qualsiasi attività in relazione con la vendita o l'acquisto di medicinali, a eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non includa la gestione materiale e che consista nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica.

**▼ B**

- 18) *obbligo di servizio pubblico:*
- l'obbligo per i grossisti in questione di garantire in permanenza un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e di provvedere alla consegna delle forniture richieste in tempi brevissimi su tutto il territorio in questione.

**▼ M4**

- 18 bis) *rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*
- la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato.

**▼ B**

- 19) *prescrizione medica:*
- ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali.

**▼ M4**

- 20) *denominazione del medicinale:*
- la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼ B**

- 21) *denominazione comune:*
- la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero, in mancanza di essa, la denominazione comune consuetudinaria.
- 22) *dosaggio del medicinale:*
- il tenore, in sostanze attive, espresso in quantità per unità di dose, per unità di volume o di peso in funzione della presentazione.
- 23) *confezionamento primario:*
- il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale.
- 24) *imballaggio esterno:*
- l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario.
- 25) *etichettatura:*
- le diciture iscritte sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario.

**▼ B**

- 26) *foglietto illustrativo:*
- il foglietto che reca informazioni destinate all'utente e che accompagna il medicinale.

**▼ M14**

- 26 bis) *variazione o variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio:*

una modifica dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui:

- a) all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli da 9 a 11 della presente direttiva e al suo allegato I, all'articolo 6, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 e all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007; nonché
- b) ai termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**▼ M4**

- 27) *agenzia:*
- l'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 <sup>(1)</sup>.

- 28) *rischi connessi all'utilizzazione del medicinale:*
- ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica;
  - ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente.

- 28 bis) *rapporto rischio/beneficio:*
- una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino.

**▼ M10**

- 28 ter) *sistema di gestione del rischio:*
- l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;

- 28 quater) *piano di gestione del rischio:*
- una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi;

- 28 quinquies) *sistema di farmacovigilanza:*
- un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischio/beneficio;

<sup>(1)</sup> GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

▼ **M10**

28 *sexies*) *documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza:*

una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati.

▼ **M3**

29) *medicinale vegetale tradizionale:*

medicinale vegetale che risponda ai requisiti di cui all'articolo 16 *bis*, paragrafo 1.

30) *medicinale vegetale:*

ogni medicinale che contenga esclusivamente come principi attivi una o più sostanze vegetali o uno o più preparati vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad uno o più preparati vegetali.

31) *sostanze vegetali:*

tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore).

32) *preparati vegetali:*

preparati ottenuti sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, oli essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati.

▼ **M11**

33) *medicinale falsificato:*

qualsiasi medicinale che comporti una falsa rappresentazione circa:

- a) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, e il relativo dosaggio;
- b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o
- c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati.

La presente definizione non comprende i difetti di qualità non intenzionali e non concerne le violazioni dei diritti di proprietà intellettuale.

**▼ B**TITOLO II  
CAMPO D'APPLICAZIONE**▼ M4***Articolo 2*

1. La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale.
2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni della presente direttiva.

**▼ M11**

3. Nonostante il paragrafo 1 del presente articolo e l'articolo 3, punto 4, il titolo IV della presente direttiva si applica alla fabbricazione di medicinali destinati unicamente all'esportazione e ai prodotti intermedi, alle sostanze attive e agli eccipienti.
4. Il paragrafo 1 fa salvi gli articoli 52 *ter* e 85 *bis*.

**▼ B***Articolo 3*

La presente direttiva non si applica a quanto segue:

- 1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale);
- 2) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale);

**▼ M4**

- 3) ai medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo, fatte salve le disposizioni della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano <sup>(1)</sup>;

**▼ B**

- 4) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato;
- 5) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;

**▼ M4**

- 6) al sangue intero, al plasma, né alle cellule ematiche di origine umana, eccettuato il plasma nella cui produzione interviene un processo industriale.

<sup>(1)</sup> GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.



**▼ M6**

- 7) qualsiasi medicinale per terapia avanzata, quale definito nel regolamento (CE) n. 1394/2007, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità, e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

La fabbricazione di questi prodotti è autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro. Gli Stati membri provvedono affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui al presente paragrafo, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali <sup>(1)</sup>.

**▼ B***Articolo 4*

1. Nessuna disposizione della presente direttiva deroga alle norme comunitarie relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami o trattamenti medici, o alle norme comunitarie che fissano le regole di base relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti.

2. La presente direttiva non osta all'applicazione della decisione 86/346/CEE del Consiglio, del 25 giugno 1986, che accetta a nome della Comunità l'accordo europeo per lo scambio delle sostanze terapeutiche di origine umana <sup>(2)</sup>.

3. La presente direttiva si applica ferme restando le competenze delle autorità degli Stati membri sia in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali sia per quanto concerne la loro inclusione nel campo d'applicazione dei sistemi nazionali di assicurazione malattia, sulla base di condizioni sanitarie, economiche e sociali.

4. La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione.

**▼ M6**

5. La presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati non ostano all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di cellule umane o animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono o derivano da tali cellule per motivi non contemplati dalla legislazione comunitaria sopra indicata. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione. La Commissione raccoglie queste informazioni in un registro accessibile al pubblico.

<sup>(1)</sup> GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 1901/2006 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

<sup>(2)</sup> GU L 207 del 30.7.1986, pag. 1.

▼ **M4***Articolo 5*

1. Uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità.
2. Gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.
3. Fatto salvo il paragrafo 1, gli Stati membri definiscono disposizioni per assicurare che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. Tali disposizioni si applicano indipendentemente dal rilascio di un'autorizzazione nazionale o comunitaria.
4. Il paragrafo 3 non comprende la responsabilità per danno da prodotti difettosi, come previsto dalla direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi <sup>(1)</sup>.

▼ **B**

## TITOLO III

## IMMISSIONE IN COMMERCIO

## CAPO I

## Autorizzazione all'immissione in commercio

*Articolo 6*▼ **M5**

1. ► **M6** ► **C1** Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico <sup>(2)</sup> e con il regolamento (CE) n. 1394/2007. ◀ ◀

▼ **M4**

Quando per un medicinale è stata rilasciata una autorizzazione iniziale all'immissione in commercio ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del

<sup>(1)</sup> GU L 210 del 7.8.1985, pag. 29. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/34/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 141 del 4.6.1999, pag. 20).

<sup>(2)</sup> GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1.

**▼M4**

primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1.

1 *bis*. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dalla sua responsabilità legale.

**▼B**

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i ►M4 kit ◀ e i radiofarmaci precursori di radionuclidi, nonché per i radiofarmaci preparati industrialmente.

*Articolo 7*

L'autorizzazione all'immissione in commercio non è richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati, a norma della legislazione nazionale, ad usare tali medicinali, in uno dei centri di cura autorizzati e solo a partire da generatori di radionuclidi, i ►M4 kit ◀ o precursori di radionuclidi autorizzati.

*Articolo 8*

1. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non soggetto ad una procedura istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93 viene presentata all'autorità competente dello Stato membro interessato.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solamente ad un richiedente stabilito nella Comunità.

3. La domanda è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati in conformità dell'allegato I:

a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del richiedente e, se del caso, del fabbricante;

**▼M4**

b) denominazione del medicinale;

c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, comprendente la menzione della sua denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata dall'OMS, quando esiste, oppure la menzione della pertinente denominazione chimica;

*c bis*) valutazione dei rischi che il medicinale potrebbe comportare per l'ambiente. Tale impatto deve essere studiato e devono essere previste, caso per caso, disposizioni specifiche volte a limitarlo;

**▼B**

d) descrizione del modo di fabbricazione;

e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;

f) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilità;

**▼ M4**

- g) i motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale presenta per l'ambiente;
- h) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

**▼ M11**

- h *bis*) una conferma scritta che il fabbricante del medicinale ha verificato il rispetto, da parte del fabbricante della sostanza attiva, dei principi e degli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione eseguendo delle verifiche, conformemente all'articolo 46, lettera f). La conferma scritta contiene un riferimento alla data della verifica e una dichiarazione secondo cui l'esito della verifica conferma che la fabbricazione è conforme ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione;

**▼ M4**

- i) risultati:
  - delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche),
  - delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche),
  - delle sperimentazioni cliniche;

**▼ M10**

- i *bis*) sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente che comprenda gli elementi seguenti:
  - certificazione del fatto che il richiedente disponga di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza;
  - Stati membri nei quali il responsabile qualificato risiede e esercita le sue funzioni;
  - informazioni per contattare il responsabile qualificato;
  - dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel titolo IX;
  - riferimento al sito in cui viene conservato il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione;
- i *bis bis*) il piano di gestione dei rischi con la descrizione del sistema di gestione dei rischi che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, corredato di una sua sintesi;

**▼ M4**

- i *ter*) dichiarazione che certifica che tutte le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nella direttiva 2001/20/CE;
- j) riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto a norma dell'articolo 11, un modello del confezionamento esterno, con le indicazioni di cui all'articolo 54, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 55, nonché il foglietto illustrativo conforme all'articolo 59;

**▼ B**

- k) un documento dal quale risulti che il fabbricante ha ottenuto nel proprio paese l'autorizzazione a produrre medicinali;

**▼ M10**

- l) copie dei documenti seguenti:
- ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi, unitamente all'elenco degli Stati membri dove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva;
  - riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'articolo 21 e foglio illustrativo proposto a norma dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro a norma dell'articolo 61;
  - particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nell'Unione che in un paese terzo, con relativa motivazione.

**▼ M4**

- m) copia dell'assegnazione al medicinale della qualifica di medicinale orfano a norma del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani<sup>(1)</sup>, unitamente a copia del relativo parere dell'Agenzia;

**▼ M10**

\_\_\_\_\_

**▼ M4**

I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e precliniche e delle sperimentazioni cliniche, di cui al primo comma, lettera i), sono accompagnati da riassunti dettagliati ai sensi dell'articolo 12.

**▼ M10**

Il sistema di gestione dei rischi di cui al primo comma, lettera i *bis bis*), deve essere proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

Le informazioni di cui al primo comma vengono aggiornate se e quando opportuno.

**▼ B***Articolo 9*

Oltre a quanto richiesto agli articoli 8 e 10, paragrafo 1, la domanda di autorizzazione di immissione sul mercato di un generatore di radionuclidi include anche le informazioni e i documenti seguenti:

- una descrizione generale del sistema con una dettagliata descrizione di quei componenti dello stesso suscettibili di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del nuclide discendente,
- le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluito o del sublimato.

<sup>(1)</sup> GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1.

▼ M4*Articolo 10*

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità.

Un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non può essere immesso in commercio finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Il primo comma si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda relativa al medicinale generico. Il tal caso il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda, l'autorità competente dell'altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente.

Il periodo di dieci anni di cui al secondo comma è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, in occasione della valutazione scientifica ai fini dell'autorizzazione, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

2. Ai fini del presente articolo si intende per:

- a) «medicinale di riferimento»: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 8;
- b) «medicinale generico»: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate.

**▼M4**

3. Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2, lettera b), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, sono forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

4. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione del medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di fabbricazione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, devono essere forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato I e le relative linee direttrici dettagliate. I risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non sono forniti.

5. Oltre al disposto del paragrafo 1, qualora per una sostanza di impiego medico ben noto sia presentata una richiesta per una nuova indicazione, viene concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che la nuova indicazione sia stata oggetto di significativi studi preclinici o clinici.

6. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei paragrafi 1, 2, 3 e 4 e i conseguenti adempimenti pratici non sono considerati contrari alla normativa relativa ai brevetti o ai certificati supplementari di protezione per i medicinali.

*Articolo 10 bis*

In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato I. In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti dalla letteratura scientifica appropriata.

*Articolo 10 ter*

Nel caso di medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali autorizzati ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, sono forniti i risultati delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), ma non è necessario fornire documentazione scientifica su ogni singola sostanza attiva.

**▼M4***Articolo 10 quater*

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione può consentire che venga fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, preclinica e clinica figurante nel fascicolo del medicinale per l'esame di una domanda successiva relativa ad altri medicinali con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

*Articolo 11*

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene nell'ordine indicato in appresso le seguenti informazioni:

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.
3. Forma farmaceutica.
4. Informazioni cliniche:
  - 4.1. indicazioni terapeutiche,
  - 4.2. posologia e modalità di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,
  - 4.3. controindicazioni,
  - 4.4. avvertenze speciali e precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente,
  - 4.5. interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione,
  - 4.6. uso in caso di gravidanza e di allattamento,
  - 4.7. effetti sulla capacità di guidare e usare macchine,
  - 4.8. effetti indesiderati,
  - 4.9. sovradosaggio (sintomi, procedura d'urgenza, antidoti).



**▼ M4**

5. Proprietà farmacologiche:
  - 5.1. proprietà farmacodinamiche,
  - 5.2. proprietà farmacocinetiche,
  - 5.3. dati preclinici di sicurezza.
6. Informazioni farmaceutiche:
  - 6.1. elenco degli eccipienti,
  - 6.2. incompatibilità principali,
  - 6.3. durata di stabilità, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o la prima apertura del confezionamento primario che lo contiene,
  - 6.4. precauzioni speciali di conservazione,
  - 6.5. natura e contenuto del recipiente,
  - 6.6. eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.
7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data di revisione del testo.
11. Per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione.
12. Per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e sul controllo di qualità della preparazione e, se occorre, il periodo massimo di conservazione durante il quale qualsiasi preparazione intermedia, come un eluato, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

Per le autorizzazioni di cui all'articolo 10 non è necessario includere quelle parti del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

**▼ M10**

Per i medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve contenere la seguente dichiarazione: «Il medicinale è soggetto ad un monitoraggio aggiuntivo.» Tale dichiarazione è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una pertinente nota esplicativa standard.

**▼ M10**

Per tutti i medicinali è inserito un testo standard che invita espressamente i professionisti del settore sanitario a segnalare eventuali sospetti effetti collaterali negativi conformemente al sistema nazionale di segnalazione spontanea di cui all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1. Sono disponibili diversi mezzi per tali segnalazioni, inclusa la segnalazione elettronica, conformemente all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1, secondo comma.

**▼ M4***Articolo 12*

1. Il richiedente provvede affinché, prima di essere presentati alle autorità competenti, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 8, paragrafo 3, ultimo comma, siano elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali che sono specificate in un breve curriculum vitae.

2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche e professionali di cui al paragrafo 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 10 *bis*, paragrafo 1, secondo le condizioni di cui all'allegato I.

3. I riassunti dettagliati fanno parte della documentazione che il richiedente presenta alle autorità competenti.

**▼ B***CAPO 2***Disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici****▼ M4***Articolo 13*

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali omeopatici fabbricati e immessi in commercio nella Comunità siano registrati o autorizzati a norma degli articoli 14, 15 e 16, ad eccezione di quelli oggetto di registrazione o autorizzazione rilasciata conformemente alla normativa nazionale fino al 31 dicembre 1993. Nei casi di registrazione si applicano l'articolo 28 e l'articolo 29, paragrafi da 1 a 3.

2. Gli Stati membri istituiscono una procedura speciale semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici di cui all'articolo 14.

**▼ B***Articolo 14*

1. Sono soggetti ad una procedura speciale semplificata di registrazione soltanto i medicinali omeopatici che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

— via di somministrazione orale o esterna,

— assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale,

**▼ B**

- grado di diluizione che garantisca l'innocuità del medicinale; in particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10 000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una prescrizione medica.

**▼ M15**

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis*, con cui modifica il primo comma, terzo trattino, se nuove conoscenze scientifiche lo giustificano.

**▼ B**

Gli Stati membri stabiliscono, al momento della registrazione, la classificazione in materia di fornitura del medicinale.

2. Alla procedura speciale semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti all'articolo 4, paragrafo 4, articolo 17, paragrafo 1, dagli articoli da 22 a 26 e dagli articoli 112, 116 e 125, eccezion fatta per la prova dell'effetto terapeutico.

**▼ M4**

\_\_\_\_\_

**▼ B***Articolo 15*

La domanda di registrazione speciale semplificata può riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza omeopatici. A tale domanda sono acclusi i seguenti documenti che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di fabbricazione di tali medicinali:

- denominazione scientifica o altra denominazione figurante in una farmacopea dei materiali di partenza omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare,

**▼ M4**

- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri l'utilizzo omeopatico mediante un'adeguata bibliografia,

**▼ B**

- fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione seguiti,
- autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto,
- copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri,

**▼ M4**

- uno o più modelli del confezionamento esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare,

**▼ B**

- dati concernenti la stabilità del medicinale.

**▼B***Articolo 16*

1. I medicinali omeopatici non contemplati dall'articolo 14, paragrafo 1, sono autorizzati ed etichettati ►**M4** a norma dell'articolo 8 e degli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* e 11 ◀.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme particolari per le prove ►**M4** precliniche ◀ e cliniche dei medicinali omeopatici non contemplati all'articolo 14, paragrafo 1, conformemente ai principi e alle caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro.

In tal caso, lo Stato membro notifica alla Commissione le norme speciali vigenti.

3. Le disposizioni del titolo IX si applicano anche ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli di cui all'articolo 14, paragrafo 1.

**▼M3***CAPO 2 bis***Disposizioni speciali relative ai medicinali vegetali tradizionali***Articolo 16 bis*

1. È istituita una procedura di registrazione semplificata (in seguito denominata «registrazione fondata sull'impiego tradizionale») per i medicinali vegetali che soddisfano tutti i seguenti requisiti:

- a) le indicazioni sono esclusivamente quelle appropriate per i medicinali vegetali tradizionali che, in virtù della loro composizione e del loro scopo, sono destinati ad essere utilizzati senza controllo medico per necessità di diagnosi, di una prescrizione o per il controllo del trattamento;
- b) ne è prevista la somministrazione solo in una determinata concentrazione e posologia;
- c) si tratta di un preparato per uso orale, esterno e/o inalatorio;
- d) è trascorso il periodo di impiego tradizionale di cui all'articolo 16 *quater*, paragrafo 1, lettera c);
- e) i dati relativi all'impiego tradizionale del medicinale sono sufficienti; in particolare, il prodotto ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. Fatto salvo l'articolo 1, punto 30, la presenza nel medicinale vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistano prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del paragrafo 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella dei principi attivi vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengano che un medicinale vegetale tradizionale soddisfi i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 14.

**▼ M3***Articolo 16 ter*

1. Il richiedente e il titolare della registrazione sono stabiliti nella Comunità.
2. Per la registrazione fondata sull'impiego tradizionale il richiedente presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

*Articolo 16 quater*

1. La domanda è corredata degli elementi specificati in prosieguo:
  - a) le informazioni e i documenti:
    - i) di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere da a) a h), lettera j) e lettera k);
    - ii) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), secondo trattino;
    - iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto privo dei dati di cui all'articolo 11, paragrafo 4;
    - iv) nel caso di associazioni di prodotti come quelle descritte nell'articolo 1, punto 30, o all'articolo 16 bis, paragrafo 2, le informazioni di cui all'articolo 16 bis, punto 1, lettera e), si riferiscono all'associazione di prodotti in quanto tale; qualora i singoli principi attivi non siano sufficientemente noti, i dati devono riferirsi anche a ciascun ingrediente attivo;
  - b) ogni autorizzazione o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro o in un paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale e informazioni particolareggiate concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione o registrazione nella Comunità o in un paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascun rifiuto;
  - c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale in questione o un prodotto corrispondente ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno trent'anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno 15 anni nella Comunità. Su richiesta dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione per impiego tradizionale, il comitato dei medicinali vegetali esprime un parere sull'adeguatezza della dimostrazione dell'uso di lunga data del medicinale in questione o del prodotto corrispondente. Lo Stato membro presenta la documentazione rilevante a sostegno della richiesta;
  - d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente alla relazione dell'esperto e, su ulteriore richiesta dell'autorità competente, i dati per la valutazione della sicurezza del medicinale in questione.

L'allegato I si applica per analogia alle informazioni e ai documenti di cui alla lettera a).

2. È considerato corrispondente un prodotto che, come indicato nel paragrafo 1, lettera c), contenga gli stessi principi attivi a prescindere dagli eccipienti utilizzati, abbia le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, abbia una concentrazione e posologia equivalente e venga somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale oggetto della richiesta.

**▼M3**

3. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di trent'anni, di cui al paragrafo 1, lettera c), si intende soddisfatto anche nel caso il cui il prodotto sia stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo dei principi attivi del medicinale sia stato ridotto.

4. Qualora il prodotto sia stato impiegato nella Comunità da meno di 15 anni, ma risulta altrimenti ammissibile alla registrazione semplificata, lo Stato membro in cui è stata presentata la richiesta di registrazione per impiego tradizionale consulta il comitato dei medicinali vegetali in merito al prodotto in questione. Lo Stato membro presenta la documentazione rilevante a sostegno della richiesta.

Il comitato esamina se gli altri criteri per una registrazione semplificata di cui all'articolo 16 bis sono pienamente soddisfatti. Se il comitato lo ritiene possibile, esso redige una monografia comunitaria sulle erbe secondo quanto stabilito nell'articolo 16 nonies, paragrafo 3, che sarà tenuta in considerazione dallo Stato membro allorché adotterà la decisione definitiva.

*Articolo 16 quinquies*

1. Fatto salvo l'articolo 16 nonies, paragrafo 1, il titolo III, capo 4, si applica per analogia alle registrazioni concesse ai sensi dell'articolo 16 bis, purché:

- a) sia stata redatta una monografia comunitaria sulle erbe ai sensi dell'articolo 16 nonies, paragrafo 3; oppure
- b) il medicinale vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparati vegetali o associazioni di prodotti figuranti nell'elenco di cui all'articolo 16 septies.

2. Per gli altri prodotti vegetali di cui all'articolo 16 bis, ciascuno Stato membro, nel valutare una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate da un altro Stato membro ai sensi del presente capo.

*Articolo 16 sexies*

1. La registrazione del prodotto fondata sull'impiego tradizionale è rifiutata qualora la domanda non sia conforme agli articoli 16 bis, 16 ter o 16 quater oppure qualora sussista almeno una delle seguenti condizioni:

- a) la composizione qualitativa e/o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;
- b) le indicazioni non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 16 bis;
- c) il prodotto potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;
- d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

**▼ M3**

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

2. Le autorità competenti degli Stati membri comunicano al richiedente, alla Commissione e a qualsiasi autorità competente che ne faccia richiesta le decisioni di rifiuto della registrazione fondata sull'impiego tradizionale nonché le motivazioni di tale rifiuto.

*Articolo 16 septies*

1. Un elenco di sostanze vegetali, preparati vegetali e associazioni di prodotti da usare nei medicinali vegetali tradizionali è stilato secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2. Nell'elenco figura, per ogni singola sostanza vegetale, l'indicazione, la concentrazione specifica e la posologia, la via di somministrazione e qualunque altra informazione necessaria ai fini dell'uso sicuro della sostanza in questione quale medicinale tradizionale.

2. Se la domanda di registrazione del prodotto fondata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad un preparato vegetale o ad associazioni di prodotti che figurano nell'elenco di cui al paragrafo 1, non occorre fornire le informazioni di cui all'articolo 16 quater, paragrafo 1, lettere b), c) e d). Non si applica l'articolo 16 sexies, paragrafo 1, lettere c) e d).

3. Se una sostanza vegetale, un preparato vegetale o associazione di prodotti vengono cancellati dall'elenco di cui al paragrafo 1, le registrazioni di medicinali vegetali contenenti tale sostanza rilasciate ai sensi del paragrafo 2 sono revocate, salvo nel caso in cui vengano presentati entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 16 quater, paragrafo 1.

*Articolo 16 octies***▼ M10**

1. Alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano per analogia l'articolo 3, paragrafi 1 e 2, l'articolo 4, paragrafo 4, l'articolo 6, paragrafo 1, l'articolo 12, l'articolo 17, paragrafo 1, gli articoli 19, 20, 23, 24, 25, gli articoli da 40 a 52, gli articoli da 70 a 85, gli articoli da 101 a 108 *ter*, l'articolo 111, paragrafi 1 e 3, gli articoli 112, 116, 117, 118, 122, 123 e 125, l'articolo 126, secondo comma, e l'articolo 127 della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CEE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee guida delle buone pratiche di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione <sup>(1)</sup>.

**▼ M3**

2. In aggiunta a quanto previsto dagli articoli da 54 a 65, l'etichettatura e il foglietto illustrativo recano inoltre una dicitura che precisi quanto segue:

a) il prodotto è un medicinale vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per una o più indicazioni specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data; e

<sup>(1)</sup> GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22.

▼ M3

- b) l'utilizzatore dovrebbe consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o qualora insorgano effetti collaterali negativi non riportati nel foglietto illustrativo.

Gli Stati membri possono esigere che l'etichettatura e il foglietto illustrativo indichino anche il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

3. In aggiunta a quanto previsto dagli articoli da 86 a 99, qualunque forma pubblicitaria di un medicinale registrato ai sensi del presente capo reca la seguente dicitura: medicinale vegetale tradizionale da utilizzare per una o più indicazioni specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data.

*Articolo 16 nonies*

1. È istituito un comitato dei medicinali vegetali che fa capo all'Agenzia ed ha le seguenti competenze:

- a) per quanto riguarda le registrazioni semplificate:

- svolgere i compiti di cui all'articolo 16 quater, paragrafi 1 e 4,
- svolgere i compiti di cui all'articolo 16 quinquies,
- preparare un progetto di elenco di sostanze vegetali, preparati vegetali e associazioni di prodotti di cui all'articolo 16 septies, paragrafo 1, e
- stilare monografie comunitarie relative ai medicinali vegetali tradizionali di cui al paragrafo 3 del presente articolo;

- b) per quanto riguarda le autorizzazioni dei medicinali vegetali, redigere monografie comunitarie sulle erbe relative ai medicinali vegetali di cui al paragrafo 3 del presente articolo;

- c) per quanto riguarda i rinvii all'Agenzia di cui al titolo III, capo 4, concernenti medicinali vegetali di cui all'articolo 16 bis, svolgere i compiti di cui all'articolo 32;

- d) in caso di rinvii all'Agenzia relativi ad altri medicinali contenenti sostanze vegetali a norma del titolo III, capo 4, esprimere, se del caso, un parere sulla sostanza vegetale.

Il comitato dei medicinali vegetali svolge infine ogni altro compito ad esso conferito in virtù del diritto comunitario.

L'opportuno coordinamento con il comitato dei medicinali per uso umano è assicurato da una procedura che deve essere stabilita dal direttore esecutivo dell'Agenzia secondo quanto previsto dall'articolo 57, paragrafo 2, del regolamento (CEE) n. 2309/93.



**▼M3**

2. Ciascuno Stato membro nomina, per un mandato di tre anni che può essere rinnovato, un membro del comitato dei medicinali vegetali e un suo supplente.

I supplenti rappresentano i membri e votano in loro assenza. I membri e i supplenti sono scelti sulla base delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei medicinali vegetali e rappresentano le rispettive autorità nazionali competenti.

Il suddetto comitato può nominare per cooptazione non più di cinque membri supplementari scelti in funzione delle loro competenze scientifiche specifiche. Questi sono nominati per un periodo di tre anni che può essere rinnovato e non hanno supplenti.

Ai fini della cooptazione di tali membri il suddetto comitato individua le competenze scientifiche specifiche del o dei membri addizionali. I membri cooptati sono scelti tra esperti nominati dagli Stati membri o dall'Agenzia.

I membri di detto comitato possono essere accompagnati da esperti competenti in particolari settori scientifici o tecnici.

3. Il comitato dei medicinali vegetali redige monografie comunitarie sulle erbe relative ai medicinali vegetali ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), nonché ai medicinali vegetali tradizionali. Il suddetto comitato svolge altresì altri compiti ad esso incombenti in virtù delle disposizioni di cui al presente capo e di altre norme di diritto comunitario.

Nell'esaminare una domanda di registrazione gli Stati membri tengono conto delle monografie comunitarie sulle erbe di cui al presente paragrafo, una volta approvate. Qualora non sia ancora disponibile una monografia comunitaria sulle erbe, si può fare riferimento ad altre monografie, pubblicazioni o dati pertinenti.

Una volta adottate le nuove monografie comunitarie sulle erbe, il titolare della registrazione valuta se occorra modificare di conseguenza il fascicolo di registrazione. Il titolare della registrazione comunica le eventuali modifiche all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Le monografie sulle erbe sono pubblicate.

4. Le disposizioni generali del regolamento (CEE) n. 2309/93 relativo al comitato dei medicinali per uso umano si applicano per analogia al comitato dei medicinali vegetali.

▼ **M3***Articolo 16 decies*

Entro 30 aprile 2007 la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione concernente l'applicazione delle disposizioni di cui al presente capo.

Tale relazione contiene una valutazione in merito alla possibilità di estendere la registrazione fondata sull'impiego tradizionale ad altre categorie di medicinali.

▼ **B***CAPO 3***Procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio**▼ **M4***Articolo 17*

1. Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti necessari affinché il procedimento per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale si concluda entro 210 giorni al massimo dalla presentazione di una domanda valida.

Le domande di rilascio di un'autorizzazione per uno stesso medicinale in due o più Stati membri sono presentate a norma degli ► **M10** articoli da 28 ◀ a 39.

2. Qualora uno Stato membro rilevi che un'altra domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale è all'esame in un altro Stato membro, lo Stato membro interessato rifiuta di eseguire la valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli ► **M10** articoli da 28 ◀ a 39.

*Articolo 18*

Quando uno Stato membro è informato, a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera l), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli ► **M10** articoli da 28 ◀ a 39.

▼ **B***Articolo 19*

Per istruire la domanda presentata ► **M4** a norma dell'articolo 8 e degli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter* e 10 *quater* ◀, l'autorità competente di uno Stato membro procede come segue:

- 1) verifica la conformità del fascicolo presentato ► **M4** con l'articolo 8 e con gli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter* e 10 *quater* ◀, ed esamina se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 2) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo ► **M4** di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio all'uopo designato da uno Stato membro ◀, e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h), siano soddisfacenti;

**▼B**

- 3) può, eventualmente, esigere che il richiedente completi il fascicolo per quanto riguarda gli elementi di cui ►**M4** all'articolo 8, paragrafo 3, e agli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter* e 10 *quater*. ◀ Quando l'autorità competente si avvale di questa facoltà, i termini di cui all'articolo 17 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti, detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per spiegarsi verbalmente o per iscritto.

*Articolo 20*

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché:

- a) le autorità competenti si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi sono in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), e/o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h);
- b) le autorità competenti possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, in ►**M4** casi giustificati ◀, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione e/o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso, le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche nello stabilimento indicato.

*Articolo 21*

1. Le autorità competenti di uno Stato membro che rilasciano l'autorizzazione d'immissione in commercio informano il titolare circa l'approvazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Le autorità competenti prendono tutti i provvedimenti necessari affinché le informazioni contenute nel riassunto siano conformi a quelle accettate al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente.

**▼M10**

3. Le autorità nazionali competenti rendono prontamente accessibile al pubblico l'autorizzazione all'immissione in commercio unitamente al foglio illustrativo, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e ad eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 21 *bis*, 22 e 22 *bis*, con le eventuali scadenze per l'adempimento delle condizioni, se applicabili, per ciascun medicinale da esse autorizzato.

4. Le autorità nazionali competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati dei test farmacologici e preclinici e degli studi clinici e per quanto riguarda il sistema di gestione dei rischi e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta siano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

**▼ M10**

Le autorità nazionali competenti rendono pubblicamente accessibile prontamente la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

La relazione pubblica di valutazione contiene una sintesi redatta in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.

*Articolo 21 bis*

A supplemento delle disposizioni enunciate all'articolo 19, un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle seguenti condizioni:

- a) adottare determinate misure per garantire l'utilizzo sicuro del medicinale contenute nel sistema di gestione dei rischi;
- b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;
- c) rispettare gli obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione dei sospetti effetti collaterali negativi, più rigorosi di quelli di cui al titolo IX;
- d) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;
- e) assicurare l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza;
- f) effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo; tale obbligo di effettuare tali studi si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 22 *ter*, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 *bis*.

L'autorizzazione all'immissione in commercio deve contemplare scadenze per l'adempimento di tali condizioni, qualora necessario.

*Articolo 22*

In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata fatte salve determinate condizioni, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale, la notifica alle autorità nazionali competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'uso del medicinale e alle misure da adottare.

**▼ M10**

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata soltanto se il richiedente può dimostrare che non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni di uso normali, per ragioni oggettive e verificabili, e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I.

La conferma dell'autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata al riesame annuale di tali condizioni.

*Articolo 22 bis*

1. Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente può imporre al titolare della stessa un obbligo:

- a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, le autorità nazionali competenti, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invitano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessato a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;
- b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 22 *ter*, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 108 *bis*.

L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivata, deve essere notificata per iscritto e deve comprendere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

2. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità nazionale competente conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa ed il sistema di gestione dei rischi è aggiornato di conseguenza.

*Articolo 22 ter*

1. Al fine di determinare le situazioni in cui possono essere necessari studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi degli articoli 21 *bis* e 22 *bis* della presente direttiva, la Commissione può adottare, mediante atti delegati a norma dell'articolo 121 *bis*, e alle condizioni di cui agli articoli 121 *ter* e 121 *quater*, misure a integrazione delle disposizioni di cui agli articoli 21 *bis* e 22 *bis*.

2. Nell'adottare tali atti delegati, la Commissione agisce ai sensi delle disposizioni della presente direttiva.

*Articolo 22 quater*

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inserire nel proprio sistema di gestione dei rischi eventuali condizioni di cui agli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*.

**▼ M10**

2. Gli Stati membri informano l'agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato subordinandole a condizioni di cui agli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*.

*Articolo 23*

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare della medesima tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h), ed introduce tutte le modifiche necessarie affinché il medicinale possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modifiche devono essere approvate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce immediatamente all'autorità competente tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter* e 11 o all'articolo 32, paragrafo 5, o all'allegato I.

In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica immediatamente all'autorità nazionale competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il titolare dell'autorizzazione deve garantire che le informazioni relative al medicinale vengano aggiornate tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

4. Al fine di poter effettuare una valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'autorità nazionale competente può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottempera in modo esaustivo e tempestivo ad ogni richiesta di tale tipo.

L'autorità nazionale competente può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere una copia del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

**▼ M4***Articolo 23 bis*

Ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare della medesima informa l'autorità competente dello Stato membro che l'ha rilasciata riguardo alla data di effettiva commercializzazione del medicinale per uso umano in tale Stato membro, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

**▼ M12**

In caso di interruzione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale in uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne dà comunicazione all'autorità competente di tale Stato membro. Detta comunicazione, salvo circostanze eccezionali, è effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del medicinale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa l'autorità competente dei motivi di tale azione conformemente all'articolo 123, paragrafo 2.

**▼ M4**

Su richiesta dell'autorità competente, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce a tale autorità competente tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

**▼ M8***Articolo 23 ter***▼ M14**

1. Le variazioni sono classificate in diverse categorie in funzione del livello di rischio per la salute pubblica e del potenziale impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale in questione. Tali categorie vanno dalle modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno il maggior impatto potenziale sulla qualità, sulla sicurezza o sull'efficacia del medicinale alle modifiche che hanno un impatto minimo o che non hanno alcun impatto.

2. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'autorità competente da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2 *bis*. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis* al fine di integrare la presente direttiva:

- a) specificando in quali categorie devono essere classificate le variazioni; e
- b) stabilendo le procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

3. Al momento di adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione si impegna a rendere possibile la presentazione di un'unica domanda per una o più modifiche identiche apportate ai termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. Uno Stato membro può continuare ad applicare le disposizioni nazionali sulle modifiche applicabili al momento dell'entrata in vigore del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione<sup>(1)</sup> alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate anteriormente al 1° gennaio 1998 ai medicinali autorizzati soltanto in uno Stato membro. Qualora a un medicinale soggetto alle disposizioni nazionali a norma del presente articolo sia successivamente concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro, il regolamento (CE) n. 1234/2008 si applica a quel medicinale a partire da tale data.

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7).

**▼ M8**

5. Se uno Stato membro decide di continuare ad applicare le disposizioni nazionali conformemente al paragrafo 4, lo notifica alla Commissione. In assenza di una notifica entro il 20 gennaio 2011 si applica il ► **M14** regolamento (CE) n. 1234/2008 ◀.

**▼ M4***Articolo 24*

1. Salvo il disposto dei paragrafi 4 e 5, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha una validità di cinque anni.
2. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione.

**▼ M10**

A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità nazionale competente, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione a norma del paragrafo 1, una versione consolidata del documento relativo al profilo di qualità, di sicurezza e di efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del titolo IX, e le informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo che l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, compresa l'esposizione di un insufficiente numero di pazienti al medicinale in questione, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.

**▼ M4**

4. Qualsiasi autorizzazione non seguita dall'effettiva commercializzazione del medicinale autorizzato nello Stato membro che l'ha rilasciata entro i tre anni successivi al rilascio decade.
5. Se un medicinale autorizzato, in precedenza immesso in commercio nello Stato dell'autorizzazione, non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi, l'autorizzazione per esso rilasciata decade.
6. In circostanze eccezionali e per motivi di salute pubblica, l'autorità competente può accordare esenzioni ai paragrafi 4 e 5. Tali esenzioni devono essere debitamente giustificate.

**▼ B***Articolo 25*

L'autorizzazione fa salva la responsabilità di diritto comune del fabbricante e, se del caso, quella del titolare.

**▼ M4***Articolo 26*

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater, risulti una delle circostanze seguenti:
  - a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;
  - b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente; o
  - c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.



**▼ M4**

2. L'autorizzazione è altresì rifiutata qualora la documentazione o le informazioni presentate a sostegno della domanda non sono conformi all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater.

3. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

**▼ M10****▼ M4***Articolo 27***▼ M10**

1. È istituito un gruppo di coordinamento ai fini seguenti:

- a) per l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al capo 4;
- b) per l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri, a norma degli articoli 107 *quater*, 107 *sexies*, 107 *octies*, 107 *duodecies* e 107 *octodecies*;
- c) per l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri, a norma dell'articolo 35, paragrafo 1.

L'agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, compresi l'approvazione dei sistemi di gestione dei rischi e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis), del regolamento (CE) n. 726/2004 2.

2. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.

Nell'esercizio delle loro funzioni, i membri del gruppo di coordinamento e gli esperti si basano sulle risorse scientifiche e normative disponibili presso le autorità nazionali competenti. Ogni autorità nazionale competente vigila sul livello qualitativo delle valutazioni effettuate ed agevola le attività dei membri nominati del gruppo di coordinamento e degli esperti designati.

L'articolo 63 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.

**▼ M4**

3. Il gruppo di coordinamento adotta il proprio regolamento interno, che entra in vigore previo parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è reso pubblico.

**▼ M10**

4. Il direttore esecutivo dell'agenzia o il suo rappresentante e i rappresentanti della Commissione hanno il diritto di partecipare a tutte le riunioni del gruppo di coordinamento.

5. I membri del gruppo di coordinamento assicurano un coordinamento adeguato tra l'attività del gruppo e quella delle competenti autorità nazionali, compresi gli organi consultivi coinvolti nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Salvo altrimenti disposto dalla presente direttiva, gli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere una posizione di consenso sull'azione da intraprendere. Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento prevale.

7. I membri del gruppo di coordinamento sono tenuti, anche dopo la cessazione delle loro funzioni, a non divulgare informazioni coperte da segreto professionale.

*CAPO 4***Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata****▼ M4***Articolo 28*

1. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati membri una domanda basata su un fascicolo identico. Il fascicolo della domanda comprende le informazioni e i documenti di cui all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater e 11. Nei documenti allegati vi è un elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.

Il richiedente chiede a uno degli Stati membri di agire come «Stato membro di riferimento» e di preparare una relazione di valutazione del medicinale, a norma dei paragrafi 2 o 3.

2. Se al momento della domanda il medicinale ha già ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri interessati riconoscono l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro di riferimento. A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una relazione di valutazione del medicinale oppure, se necessario, di aggiornare un'eventuale relazione di valutazione esistente. Lo Stato membro di riferimento elabora la relazione di valutazione, oppure la aggiorna, entro 90 giorni dalla ricezione di una domanda valida. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se il medicinale non ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda, il richiedente chiede allo Stato membro di riferimento di preparare un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo. Lo Stato membro di riferimento elabora tali progetti di documenti entro 120 giorni dalla ricezione di una domanda valida e li trasmette agli Stati membri interessati e al richiedente.

**▼M4**

4. Entro i 90 giorni successivi alla ricezione dei documenti di cui ai paragrafi 2 e 3, gli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano lo Stato membro di riferimento. Quest'ultimo constata il consenso di tutte le parti, chiude il procedimento e informa il richiedente dell'esito.

5. Ogni Stato membro in cui è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adotta una decisione conforme alla relazione di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati, entro 30 giorni dalla constatazione del consenso generale.

*Articolo 29*

1. Lo Stato membro che non possa approvare, entro il termine di cui all'articolo 28, paragrafo 4, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica, fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente. Gli elementi di dissenso sono immediatamente comunicati al gruppo di coordinamento.

2. Le linee direttrici che devono essere adottate dalla Commissione definiscono un rischio potenziale grave per la salute pubblica.

3. Nel gruppo di coordinamento, tutti gli Stati membri di cui al paragrafo 1 si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione degli elementi di dissenso gli Stati membri raggiungono un accordo, lo Stato membro di riferimento constata il consenso, chiude il procedimento e ne informa il richiedente. Si applica l'articolo 28, paragrafo 5.

4. Se, entro il termine di 60 giorni di cui al paragrafo 3, gli Stati membri non raggiungono un accordo, informano senza indugio l'agenzia, al fine di applicare la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34. È fornita all'agenzia una descrizione dettagliata delle questioni su cui gli Stati membri non hanno raggiunto l'accordo e delle ragioni del dissenso. Una copia è inviata al richiedente.

5. Il richiedente, non appena informato del deferimento della questione all'agenzia, le trasmette immediatamente copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 28, paragrafo 1, primo comma.

6. Nel caso previsto dal paragrafo 4, gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, la bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, autorizzare il medicinale senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 32. In tal caso il rilascio dell'autorizzazione non pregiudica l'esito di tale procedura.

▼ **M4***Articolo 30*

1. Quando uno stesso medicinale è stato oggetto di due o più domande di autorizzazione all'immissione in commercio, presentate a norma dell'articolo 8 e degli articoli 10, 10 bis, 10 ter, 10 quater e 11, e gli Stati membri hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale, alla sospensione o alla revoca della stessa, uno Stato membro o la Commissione o il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato per i medicinali ad uso umano, in seguito denominato «il comitato», affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni dei medicinali autorizzati nella Comunità, ogni anno gli Stati membri trasmettono al gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali per i quali dovrebbe essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

Tenendo conto delle proposte presentate da tutti gli Stati membri, il gruppo di coordinamento redige un elenco e lo trasmette alla Commissione.

A tali medicinali la Commissione o uno Stato membro, in collegamento con l'agenzia e tenendo conto del parere delle parti interessate, possono applicare le disposizioni del paragrafo 1.

*Articolo 31*

1. ► **M10** ► **C3** In casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri, la Commissione, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deferiscono la questione al comitato affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi altra variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appaia necessaria. ◀ ◀

▼ **M10**

► **C3** La questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e si può applicare l'articolo 107 undecies, paragrafo 2, qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato. ◀ Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione secondo la procedura di cui all'articolo 32. La raccomandazione finale è trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, secondo il caso, e si applica la procedura di cui all'articolo 107 *duodecies*.

▼ **M12**

Tuttavia, se è soddisfatto uno dei criteri elencati all'articolo 107 *decies*, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli da 107 *decies* a 107 *duodecies*.

▼ **M4**

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta al comitato e ne informano il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli Stati membri e il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

**▼ M12**

2. Se il comitato è adito in ordine a una serie di medicinali o a una classe terapeutica, l'agenzia può limitare la procedura a determinate parti specifiche dell'autorizzazione.

In tal caso, l'articolo 35 si applica a detti medicinali soltanto se sono oggetto delle procedure di autorizzazione di cui al presente capo.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, sono inclusi nella procedura anche i medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 appartenenti a tale serie o classe.

3. Fatto salvo il paragrafo 1, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica in qualunque fase della procedura, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul proprio territorio fino all'adozione di una decisione definitiva. Esso informa la Commissione, l'agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno ferialo successivo.

4. Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo, quale definita conformemente al paragrafo 2, comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica in qualunque fase della procedura, sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio e vietare l'uso dei medicinali in questione fino all'adozione di una decisione definitiva. La Commissione informa l'agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno ferialo successivo.

**▼ M4***Articolo 32*

1. Nei casi in cui è fatto riferimento alla procedura di cui al presente articolo, il comitato esamina la questione ed emette un parere motivato entro 60 giorni dalla data in cui la questione gli è stata sottoposta.

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato a norma degli articoli 30 e 31, il comitato può prorogare tale termine per un ulteriore periodo fino a 90 giorni, tenendo conto dei pareri dei richiedenti o dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.

In caso d'urgenza e su proposta del suo presidente, il comitato può fissare un termine più breve.

2. Per esaminare la questione, il comitato designa uno dei propri membri come relatore. Esso può inoltre nominare esperti indipendenti per una consulenza su questioni specifiche. Nella nomina il comitato definisce i compiti degli esperti e specifica il termine per l'espletamento di tali compiti.

3. Prima di emettere un parere, il comitato dà al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la facoltà di presentare spiegazioni scritte o orali, entro un termine che preciserà.

Il parere del comitato è accompagnato da una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e dalle bozze di etichettatura e di foglietto illustrativo.

**▼M4**

Se necessario, il comitato può invitare altre persone a fornirgli informazioni riguardanti la questione all'esame.

Il comitato può sospendere il decorso dei termini di cui al paragrafo 1 per consentire al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di preparare le sue spiegazioni.

4. L'agenzia informa immediatamente il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se dal parere del comitato risulta una delle seguenti circostanze:

- a) la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione;
- b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 11 dovrebbe essere modificato;
- c) l'autorizzazione dovrebbe essere subordinata a determinate condizioni, con riferimento alle condizioni considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, inclusa la farmacovigilanza;
- d) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, modificata o revocata.

Entro 15 giorni dalla ricezione del parere, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può comunicare per iscritto all'agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso egli trasmette all'agenzia una motivazione particolareggiata della sua domanda entro 60 giorni dalla ricezione del parere.

Nei 60 giorni successivi alla ricezione dei motivi della domanda, il comitato riesamina il proprio parere a norma dell'articolo 62, paragrafo 1, quarto comma, del regolamento (CE) n. 726/2004. Le motivazioni delle conclusioni sono allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5 del presente articolo.

5. Nei 15 giorni successivi all'adozione l'agenzia trasmette il parere definitivo del comitato agli Stati membri, alla Commissione e al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente a una relazione che illustra la valutazione del medicinale e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

Se il parere è favorevole al rilascio o alla conferma di un'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in oggetto, al parere sono allegati i seguenti documenti:

- a) una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 11;
- b) le eventuali condizioni alle quali è subordinata l'autorizzazione ai sensi del paragrafo 4, lettera c);
- c) l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;
- d) le bozze di etichettatura e di foglietto illustrativo.

**▼B***Articolo 33*

Entro ►M4 15 giorni ◀ dalla ricezione del parere, la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda, tenendo conto della normativa comunitaria.

Qualora il progetto di decisione preveda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, vanno allegati i documenti di cui ►M4 all'articolo 32, paragrafo 5, secondo comma ◀.

**▼ B**

Qualora eccezionalmente il progetto di decisione si discosti dal parere dell'Agenzia, la Commissione allega le precise motivazioni delle divergenze.

Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente ► **M4** o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ◀.

**▼ M4***Articolo 34*

1. La Commissione adotta la decisione definitiva secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 3, ed entro 15 giorni dalla conclusione della stessa.

2. Il regolamento interno del comitato permanente istituito dall'articolo 121, paragrafo 1, è adattato in funzione delle competenze conferite al comitato dal presente capo.

Tali adattamenti prevedono quanto segue:

- a) tranne nei casi di cui all'articolo 33, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto;
- b) gli Stati membri dispongono di un periodo di 22 giorni per trasmettere alla Commissione le loro osservazioni scritte sul progetto di decisione. Se tuttavia è necessario adottare una decisione con urgenza, il presidente può fissare un termine più breve in funzione del grado dell'urgenza. Tale termine non può, salvo circostanze eccezionali, essere inferiore a 5 giorni;
- c) gli Stati membri hanno facoltà di richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente riunito in seduta plenaria.

Qualora la Commissione ritenga che le osservazioni scritte presentate da uno Stato membro sollevino importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica, non trattate nel parere dell'agenzia, il presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all'agenzia per un supplemento d'esame.

La Commissione adotta le disposizioni necessarie per l'applicazione del presente paragrafo secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

3. La decisione di cui al paragrafo 1 è inviata a tutti gli Stati membri e comunicata a titolo informativo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o al richiedente. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento rilasciano o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione, entro 30 giorni dalla notificazione, facendo riferimento alla decisione stessa. Essi ne informano la Commissione e l'agenzia.

**▼ M12**

Se la portata della procedura avviata a norma dell'articolo 31 comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 in applicazione dell'articolo 31, paragrafo 2, terzo comma, della presente direttiva, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di modifica, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di diniego del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

**▼ B***Articolo 35*

1. Le domande di modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, presentate dal titolare della medesima, sono sottoposte a tutti gli Stati membri che hanno precedentemente autorizzato il medicinale in oggetto.

▼ **M8**

\_\_\_\_\_

▼ **M4**

\_\_\_\_\_

▼ **M8**

\_\_\_\_\_

▼ **B**

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34 si applicano, per analogia, alle modificazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

▼ **M10**

\_\_\_\_\_

▼ **B***Articolo 37*

► **M12** L'articolo 35 si applica ◀, per analogia, ai medicinali autorizzati dagli Stati membri a seguito di un parere del comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità dell'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

*Articolo 38*

1. L'Agenzia pubblica una relazione annuale sull'applicazione delle procedure di cui al presente capo e trasmette tale relazione, a titolo informativo, al Parlamento europeo e al Consiglio.

▼ **M4**

2. Almeno ogni dieci anni, la Commissione pubblica una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle procedure di cui al presente capo e propone le modificazioni eventualmente necessarie per migliorare tali procedure. La Commissione presenta tale relazione al Parlamento europeo e al Consiglio.

*Articolo 39*

L'articolo 29, paragrafi 4, 5 e 6, e gli articoli da 30 a 34 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 14.

Gli articoli da 28 a 34 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 2.

▼ **B**

## TITOLO IV

## FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE

*Articolo 40*

1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune disposizioni affinché la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione deve essere richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni.



**▼B**

3. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per le importazioni in provenienza da paesi terzi in uno Stato membro; pertanto il presente titolo e l'articolo 118 si applicano a tali importazioni nella stessa misura in cui si applicano alla fabbricazione.

**▼M11**

4. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative all'autorizzazione di cui al paragrafo 1 del presente articolo nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6.

**▼B***Articolo 41*

Per ottenere l'autorizzazione di fabbricazione, il richiedente deve conformarsi almeno alle seguenti condizioni:

- a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;
- b) disporre, per la fabbricazione o l'importazione degli stessi, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e ciò nell'osservanza dell'articolo 20;
- c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 48.

Il richiedente fornisce, nella sua domanda, le informazioni comprovanti l'osservanza delle condizioni suddette.

*Articolo 42*

1. L'autorità competente dello Stato membro concede l'autorizzazione di fabbricazione soltanto dopo essersi accertata, mediante un'indagine condotta dai suoi agenti, che le informazioni fornite a norma dell'articolo 41 sono esatte.

2. Per garantire l'osservanza delle condizioni di cui all'articolo 41, l'autorizzazione può essere accompagnata da taluni obblighi imposti all'atto della sua concessione o successivamente.

3. L'autorizzazione si applica soltanto ai locali, ai medicinali e alle forme farmaceutiche indicati nella domanda.

*Articolo 43*

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la durata del procedimento per il rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione non superi i novanta giorni dalla data del ricevimento della domanda da parte delle autorità competenti.

*Articolo 44*

Qualora il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione chieda di modificare una delle condizioni di cui all'articolo 41, primo comma, lettere a) e b), la durata del procedimento concernente tale domanda non deve superare i trenta giorni. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.

**▼B***Articolo 45*

L'autorità competente dello Stato membro può esigere dal richiedente ulteriori dettagli riguardo alle informazioni fornite in applicazione dell'articolo 41 e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 48; allorché le autorità competenti si avvalgono di tale facoltà, i termini previsti agli articoli 43 e 44 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti.

*Articolo 46*

Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione è tenuto almeno a quanto segue:

- a) disporre del personale conforme ai requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;
- b) vendere i medicinali autorizzati, soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati;
- c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modificazione che desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 41; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 48;
- d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;
- e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 48, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

**▼M11**

- f) conformarsi ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione per i medicinali e utilizzare solo sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive. A tal fine, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica che il fabbricante e i distributori di sostanze attive si attengano alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione effettuando verifiche presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica tale conformità direttamente oppure, fatta salva la sua responsabilità quale prevista dalla presente direttiva, tramite un soggetto che agisca per suo conto in base a un contratto.

Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate. Ciò è accertato sulla base di una valutazione formale del rischio, in conformità delle linee direttrici di cui all'articolo 47, quinto comma. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di pregressi casi di difetti di qualità. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione, così accertate, siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione documenta le misure assunte ai sensi del presente comma;

**▼ M11**

- g) informare immediatamente l'autorità competente e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove ottenga informazioni secondo cui i medicinali che rientrano nella sua autorizzazione di fabbricazione sono falsificati o si sospetta che siano falsificati, a prescindere dal fatto che i medicinali in questione siano stati distribuiti nell'ambito della catena di fornitura legale o attraverso canali illegali, inclusa la vendita illegale mediante i servizi della società dell'informazione;
- h) verificare che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui riceve le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti;
- i) verificare l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.

**▼ M4***Articolo 46 bis*

1. Ai fini della presente direttiva, la fabbricazione di sostanze attive utilizzate come materie prime comprende sia la fabbricazione totale e parziale o l'importazione di una sostanza attiva utilizzata come materia prima, come definita all'allegato I, parte I, punto 3.2.1.1. b), sia le varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime.

**▼ M15**

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis*, con cui modifica il paragrafo 1 per tener conto del progresso scientifico e tecnico.

**▼ M11***Articolo 46 ter*

1. Gli Stati membri prendono le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, ivi comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive.

2. Le sostanze attive sono importate solo se sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) le sostanze attive sono state fabbricate secondo standard di buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 47, terzo comma; e
- b) le sostanze attive sono accompagnate da una conferma scritta da parte dell'autorità competente del paese terzo esportatore attestante che:
  - i) gli standard di buone prassi di fabbricazione applicabili all'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata sono almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 47, terzo comma;
  - ii) l'impianto di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione; e

**▼ M11**

- iii) in caso di constatazione di non conformità, le relative informazioni sono trasmesse tempestivamente dal paese terzo esportatore all'Unione.

Tale conferma scritta fa salvi gli obblighi di cui all'articolo 8 e all'articolo 46, lettera f).

3. Le prescrizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo non si applicano se il paese esportatore figura nell'elenco di cui all'articolo 111 *ter*.

4. Eccezionalmente e ove necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, qualora un impianto di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione sia stato ispezionato da uno Stato membro e sia risultato conforme ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 47, terzo comma, qualsiasi Stato membro può derogare alle prescrizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo per un periodo non superiore alla validità del certificato di buone prassi di fabbricazione. Gli Stati membri che si avvalgono della possibilità di tale deroga lo comunicano alla Commissione.

**▼ B***Articolo 47***▼ M15**

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis* al fine di integrare la presente direttiva specificando i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione per i medicinali di cui all'articolo 46, lettera f).

**▼ B**

La Commissione pubblica linee direttrici dettagliate conformi a tali principi e le rivede, se necessario, per tener conto del progresso tecnico e scientifico.

**▼ M11**

La Commissione adotta, mediante atti delegati ai sensi dell'articolo 121 *bis* e alle condizioni stabilite agli articoli 121 *ter* e 121 *quater*, i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive di cui all'articolo 46, lettera f), primo comma, e all'articolo 46 *ter*.

I principi relativi alle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive di cui all'articolo 46, lettera f), primo comma, sono adottati dalla Commissione sotto forma di linee direttrici.

La Commissione adotta linee direttrici sulla valutazione formale del rischio sulla cui base accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti di cui all'articolo 46, lettera f), secondo comma.

*Articolo 47 bis*

1. Le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), non sono rimosse od occultate, completamente o parzialmente, salvo che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione verifica, prima di rimuovere od occultare completamente o parzialmente tali caratteristiche di sicurezza, che il medicinale in questione sia autentico e non sia stato manomesso;

**▼ M11**

b) il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione si conforma all'articolo 54, lettera o), sostituendo tali caratteristiche di sicurezza con caratteristiche di sicurezza equivalenti per quanto concerne la possibilità di verificare l'autenticità, l'identificazione e di fornire la prova della manomissione del medicinale. Tale sostituzione è effettuata senza aprire il confezionamento primario quale definito all'articolo 1, punto 23.

Le caratteristiche di sicurezza si considerano equivalenti se:

- i) sono conformi ai requisiti stabiliti negli atti delegati adottati ai sensi dell'articolo 54 *bis*, paragrafo 2; e
  - ii) sono parimenti efficaci per consentire la verifica di autenticità e l'identificazione del medicinale, nonché per fornire la prova della manomissione del medicinale;
- c) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è effettuata in conformità con le buone prassi di fabbricazione dei medicinali applicabili; e
- d) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è soggetta alla supervisione dell'autorità competente.

2. I titolari dell'autorizzazione di fabbricazione, ivi inclusi quelli che svolgono le attività di cui al paragrafo 1 del presente articolo, sono considerati come fabbricanti e, pertanto, ritenuti responsabili per eventuali danni nei casi e alle condizioni stabilite nella direttiva 85/374/CEE.

**▼ B***Articolo 48*

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa di almeno una persona qualificata conforme all'articolo 49, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 51.

2. Il titolare dell'autorizzazione che possieda personalmente i requisiti previsti dall'articolo 49, può assumere la responsabilità di cui al paragrafo 1.

*Articolo 49*

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 48 possieda i requisiti ► **M4** — di qualificazione previsti dai paragrafi 2 e 3.

2. La persona qualificata deve essere in possesso di un diploma, certificato o altro titolo che attesti un ciclo di formazione universitaria o un ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato per un periodo minimo di quattro anni di insegnamento teorico e pratico in una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.

Tuttavia la durata minima del ciclo di formazione universitaria può essere ridotta a tre anni e mezzo qualora il ciclo di formazione sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica della durata minima di un anno, che comprenda un tirocinio di almeno sei mesi in una farmacia aperta al pubblico e sia comprovato da un esame a livello universitario.

**▼B**

Allorché in uno Stato membro esistono due cicli di formazione universitaria o riconosciuti equivalenti dal suddetto Stato, uno dei quali della durata di quattro anni e l'altro di tre, si considera che il diploma, certificato o altro titolo che attesta il ciclo di tre anni di formazione universitaria o riconosciuta equivalente risponde al requisito di durata di cui al secondo comma purché i diplomi, certificati o altri titoli che comprovano i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato.

Il ciclo di formazione prevede l'insegnamento teorico e pratico di almeno le seguenti materie di base:

- fisica sperimentale,
- chimica generale ed inorganica,
- chimica organica,
- chimica analitica,
- chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,
- biochimica generale ed applicata (medica),
- fisiologia,
- microbiologia,
- farmacologia,
- tecnologia farmaceutica,
- tossicologia,
- farmacognosia (materia medica) (studio della composizione e degli effetti delle sostanze attive naturali di origine vegetale o animale).

L'insegnamento in queste discipline deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'articolo 51.

Qualora alcuni diplomi, certificati o altri titoli scientifici indicati al primo comma non rispettino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro controllano che le cognizioni dell'interessato nelle varie materie siano soddisfacenti.

3. La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

La durata dell'esperienza pratica può essere ridotta di un anno quando il ciclo di formazione universitaria dura almeno cinque anni e di un anno e mezzo quando tale ciclo di formazione dura almeno sei anni.

**▼B***Articolo 50*

1. Coloro che, al momento dell'applicazione della direttiva 75/319/CEE, esercitano in uno Stato membro le attività della persona di cui all'articolo 48, senza rispondere al disposto dell'articolo 49, sono qualificati per continuare ad esercitare tali attività ►**M4** nella Comunità ◀.

2. Il titolare d'un diploma, certificato o altro titolo, rilasciato al termine di un ciclo di formazione universitaria o di un ciclo di formazione riconosciuta equivalente dallo Stato membro interessato in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 48, in conformità della legislazione di detto Stato, potrà, qualora abbia cominciato la formazione prima del 21 maggio 1975, essere ritenuto abile a svolgere in tale Stato i compiti della persona di cui all'articolo 48 purché prima del 21 maggio 1985 abbia esercitato per almeno due anni, sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 48, attività di controllo della produzione e/o attività di analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

Nel caso in cui l'interessato abbia acquisito l'esperienza pratica di cui al primo comma prima del 21 maggio 1965, è richiesto un anno supplementare di pratica conforme ai criteri di cui al primo comma, immediatamente prima dell'esercizio di dette attività.

*Articolo 51*

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 48, salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, abbia, nell'ambito delle procedure previste all'articolo 52, la responsabilità di vigilare affinché:

a) nel caso di medicinali fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼M4**

b) nel caso di medicinali provenienti da paesi terzi, anche se fabbricati nella Comunità, ogni lotto di fabbricazione importato sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼M11**

Nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, la persona qualificata di cui all'articolo 48 assicura che sull'imballaggio siano state apposte le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o).

**▼B**

I lotti di medicinale, così controllati in uno Stato membro, sono dispensati da detti controlli quando sono immessi in commercio in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo, firmati dalla persona qualificata.

**▼B**

2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), di medicinali importati da un paese terzo, quando la Comunità ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme al presente articolo in un registro o documento equivalente, previsto a tal fine; il registro o documento equivalente viene tenuto aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione degli agenti designati dalle autorità competenti per un periodo conforme alle disposizioni dello Stato membro interessato e almeno per un periodo di cinque anni.

*Articolo 52*

Gli Stati membri assicurano l'osservanza degli obblighi della persona qualificata di cui all'articolo 48, mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di tale persona qualificata a decorrere dal momento dell'apertura di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti, per inadempimento dei suoi obblighi.

**▼M11***Articolo 52 bis*

1. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive stabiliti nell'Unione registrano la loro attività presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti.

2. Il modulo di registrazione comprende almeno le seguenti informazioni:

i) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente;

ii) le sostanze attive da importare, fabbricare o distribuire;

iii) i particolari relativi ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività.

3. I soggetti di cui al paragrafo 1 trasmettono il modulo di registrazione all'autorità competente almeno sessanta giorni prima dell'inizio previsto della loro attività.

4. L'autorità competente può decidere, in base a una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se, entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione, l'autorità competente comunica al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non inizia prima che l'autorità competente abbia notificato al richiedente che può avviare l'attività. Se, entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione, l'autorità competente non ha comunicato al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, il richiedente può avviare l'attività.



**▼ M11**

5. I soggetti di cui al paragrafo 1 trasmettono annualmente all'autorità competente un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata.

6. I soggetti di cui al paragrafo 1 che abbiano avviato la propria attività prima del 2 gennaio 2013 presentano il modulo di registrazione all'autorità competente entro il 2 marzo 2013.

7. Gli Stati membri inseriscono le informazioni fornite in conformità del paragrafo 2 del presente articolo nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6.

8. Il presente articolo fa salvo l'articolo 111.

*Articolo 52 ter*

1. Nonostante l'articolo 2, paragrafo 1, e fatto salvo il titolo VII, gli Stati membri adottano le misure necessarie per evitare che entrino in circolazione medicinali introdotti nell'Unione ma non destinati a essere immessi ivi in commercio, qualora sussistano motivi sufficienti per sospettare che tali prodotti siano falsificati.

2. Al fine di stabilire quali siano le misure necessarie di cui al paragrafo 1 del presente articolo, la Commissione può adottare, mediante atti delegati ai sensi dell'articolo 121 *bis* e alle condizioni stabilite agli articoli 121 *ter* e 121 *quater*, misure intese a completare il paragrafo 1 del presente articolo per quanto riguarda i criteri da tenere in considerazione e le verifiche da effettuare in sede di valutazione della natura potenzialmente falsificata dei medicinali introdotti nell'Unione ma non destinati a essere immessi in commercio.

**▼ B***Articolo 53*

Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali omeopatici.

## TITOLO V

**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO***Articolo 54*

L'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali reca le indicazioni seguenti:

**▼ M4**

- a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti; quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, deve figurare la denominazione comune internazionale (DCI) o, ove non esista, la denominazione comune;

**▼ B**

- b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione o, in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita impiegando le denominazioni comuni;
- c) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione;
- d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, previsti dalle ► **M4** indicazioni dettagliate ◀ pubblicate a norma dell'articolo 65; tuttavia devono essere indicati tutti gli eccipienti, se si tratta di un prodotto iniettabile, di una preparazione topica o di un collirio;

**▼ M4**

- e) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione. È previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;
- f) un'avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini;

**▼ B**

- g) un'avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;
- h) la data di scadenza in linguaggio corrente (mese/anno);
- i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;

**▼ M4**

- j) precauzioni specifiche per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivanti da tali medicinali, se del caso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;
- k) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente il nome del rappresentante del titolare designato da quest'ultimo;

**▼ B**

- l) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- m) il numero del lotto di fabbricazione;

**▼ M4**

- n) per i medicinali non soggetti a prescrizione, le istruzioni per l'uso;

**▼ M11**

- o) per i medicinali diversi dai radiofarmaci di cui all'articolo 54 *bis*, paragrafo 1, le caratteristiche di sicurezza che consentano ai distributori all'ingrosso e ai soggetti autorizzati o legittimati a fornire medicinali al pubblico di:

— verificare l'autenticità del medicinale, e

— identificare le singole confezioni,

nonché un dispositivo che consenta di verificare se l'imballaggio esterno sia stato manomesso.

▼ M11*Articolo 54 bis*

1. I medicinali soggetti a prescrizione presentano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), a meno che non figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo.

I medicinali non soggetti a prescrizione non presentano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), a meno che, in via d'eccezione, non figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo, purché sia stato accertato il rischio di falsificazione.

2. La Commissione adotta, mediante atti delegati ai sensi dell'articolo 121 *bis* e alle condizioni stabilite agli articoli 121 *ter* e 121 *quater*, misure intese a completare l'articolo 54, lettera o), allo scopo di stabilire le norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o).

Tali atti delegati stabiliscono:

- a) le caratteristiche e le specifiche tecniche dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), che consente la verifica dell'autenticità dei medicinali e l'identificazione delle singole confezioni. Al momento di stabilire le caratteristiche di sicurezza, si tiene debitamente conto del loro rapporto costo/efficacia;
- b) gli elenchi dei medicinali o delle categorie di medicinali che, nel caso di medicinali soggetti a prescrizione, non presentano le caratteristiche di sicurezza e, nel caso di medicinali non soggetti a prescrizione, presentano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o). Tali elenchi sono redatti tenendo conto del rischio di falsificazione e del rischio derivante dalla falsificazione in relazione ai medicinali o a categorie di medicinali. A tal fine, si applicano almeno i seguenti criteri:
  - i) il prezzo del medicinale e il suo volume di vendita;
  - ii) il numero e la frequenza dei casi pregressi di medicinali falsificati segnalati nell'Unione e nei paesi terzi nonché l'evoluzione aggiornata del numero e della frequenza di tali casi;
  - iii) le caratteristiche specifiche dei medicinali interessati;
  - iv) la gravità delle patologie da curare;
  - v) altri potenziali rischi per la salute pubblica;
- c) le procedure per la notifica alla Commissione previste al paragrafo 4 e un sistema rapido di valutazione e di decisione in merito a tale notifica, ai fini dell'applicazione della lettera b);
- d) le modalità di verifica delle caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), da parte dei fabbricanti, dei grossisti, dei farmacisti e dei soggetti autorizzati o legittimati a fornire medicinali al pubblico, nonché delle autorità competenti. Tali modalità devono consentire di verificare l'autenticità di ogni confezione di medicinali fornita che presenta le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o), e determinano la portata della verifica. All'atto di stabilire siffatte modalità, si tiene conto delle caratteristiche proprie delle catene di fornitura negli Stati membri e della necessità di garantire che l'impatto delle misure di verifica su determinati soggetti nelle catene di fornitura sia proporzionato;

**▼ M11**

e) le disposizioni in materia di costituzione, gestione e accessibilità del sistema di archivi in cui sono contenute le informazioni sulle caratteristiche di sicurezza che consentono la verifica dell'autenticità e l'identificazione dei medicinali, come previsto all'articolo 54, lettera o). I costi del sistema di archivi sono a carico dei titolari dell'autorizzazione di fabbricazione dei medicinali che presentano le caratteristiche di sicurezza.

3. Nell'adottare le misure di cui al paragrafo 2, la Commissione tiene in debita considerazione almeno i seguenti elementi:

- a) la tutela dei dati personali quale disciplinata dal diritto dell'Unione;
- b) l'interesse legittimo di proteggere le informazioni commerciali a carattere riservato;
- c) la proprietà e la riservatezza dei dati generati dall'uso delle caratteristiche di sicurezza; e
- d) il rapporto costo/efficacia delle misure.

4. Le autorità nazionali competenti notificano alla Commissione i medicinali non soggetti a prescrizione medica che ritengono a rischio di falsificazione e possono informare la Commissione sui medicinali che non considerano a rischio in base ai criteri di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo.

5. Ai fini del rimborso o della farmacovigilanza, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione dell'identificativo univoco di cui all'articolo 54, lettera o), a qualsiasi medicinale soggetto a prescrizione medica o a rimborso.

Ai fini del rimborso, della farmacovigilanza o della farmacoepidemiologia, gli Stati membri possono avvalersi delle informazioni contenute nel sistema di archivi di cui al paragrafo 2, lettera e), del presente articolo.

Ai fini della sicurezza del paziente, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione del sistema di prevenzione delle manomissioni di cui all'articolo 54, lettera o), a qualsiasi medicinale.

**▼ B***Articolo 55*

1. I confezionamenti primari non previsti ai paragrafi 2 e 3 recano le indicazioni di cui ► **M4** all'articolo 54 ◀.

2. Se contenuti in un imballaggio esterno conforme a quanto prescritto dagli articoli 54 e 62, i confezionamenti primari che si presentano sotto forma di «blister» recano almeno le indicazioni seguenti:

**▼ M4**

— la denominazione del medicinale a norma dell'articolo 54, lettera a),

**▼ B**

— il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

— la data di scadenza,

— il numero del lotto di fabbricazione.

**▼ B**

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni, sui quali è impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 54 e 62, recano almeno le indicazioni seguenti:

**▼ M4**

— la denominazione del medicinale, a norma dell'articolo 54, lettera a), e, se necessario, la via di somministrazione,

**▼ B**

- il modo di somministrazione,
- la data di scadenza,
- il numero del lotto di fabbricazione,
- il contenuto in peso, in volume o in unità.

*Articolo 56*

Le indicazioni di cui agli articoli 54, 55 e 62 sono scritte in modo da risultare facilmente leggibili, chiaramente comprensibili ed indelebili.

**▼ M4***Articolo 56 bis*

La denominazione del medicinale di cui all'articolo 54, lettera a), deve figurare anche in alfabeto Braille sull'imballaggio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il foglietto illustrativo venga messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per i non vedenti e per gli ipovedenti.

**▼ B***Articolo 57*

In deroga all'articolo 60, gli Stati membri possono esigere il ricorso a determinate modalità di etichettatura del medicinale che consentano quanto segue:

- l'indicazione del prezzo,
- l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale,
- l'indicazione della disciplina della fornitura al paziente, in conformità del titolo VI,

**▼ M11**

— l'autenticità e l'identificazione ai sensi dell'articolo 54 *bis*, paragrafo 5.

**▼ M4**

Quanto ai medicinali autorizzati secondo le disposizioni del regolamento (CE) n. 726/2004, nell'applicazione del presente articolo gli Stati membri rispettano le indicazioni dettagliate di cui all'articolo 65 della presente direttiva.

**▼ B***Articolo 58*

È obbligatorio includere, nell'imballaggio dei medicinali, un foglietto illustrativo, salvo il caso in cui tutte le informazioni richieste dagli articoli 59 e 62 figurino direttamente sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario.

**▼M4***Articolo 59*

1. Il foglietto illustrativo è redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto; esso contiene, nell'ordine seguente:

- a) per l'identificazione del medicinale:
    - i) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti; quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;
    - ii) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;
  - b) le indicazioni terapeutiche;
  - c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:
    - i) controindicazioni,
    - ii) appropriate precauzioni d'uso,
    - iii) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, cibi), che possono influire sull'azione del medicinale,
    - iv) avvertenze speciali;
  - d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e, in particolare:
    - i) posologia,
    - ii) modo e, se necessario, via di somministrazione,
    - iii) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve venire somministrato,
- e all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto:
- iv) durata del trattamento, se deve essere limitata,
  - v) modalità di intervento in caso di dose eccessiva (ad esempio sintomi, procedure di emergenza),
  - vi) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi,
  - vii) indicazione, se necessario, del rischio di una sindrome da astinenza;
  - viii) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere delucidazioni, come opportuno, sull'uso del prodotto;

**▼M10**

- e) una descrizione degli effetti collaterali negativi che si possono osservare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se del caso, le misure da adottare in tale frangente;

**▼ M4**

- f) un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, accompagnato da quanto segue:
- i) un'avvertenza contro l'uso del prodotto successivamente a tale data,
  - ii) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale,
  - iii) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento,
  - iv) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale,
  - v) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione, per ogni presentazione del medicinale,
  - vi) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente dei rappresentanti da questo designati negli Stati membri;
  - vii) il nome e l'indirizzo del fabbricante;
- g) quando il medicinale è autorizzato ai sensi degli articoli da 28 a 39 con nomi diversi negli Stati membri interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;
- h) la data in cui il foglietto illustrativo è stato rivisto l'ultima volta.

**▼ M10**

Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare «Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.» Tale dicitura è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una specifica nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospetti effetti collaterali negativi al proprio medico, al proprio farmacista, al proprio professionista del settore sanitario o direttamente al sistema nazionale di segnalazione spontanea di cui all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale e/o altri) conformemente all'articolo 107 *bis*, paragrafo 1, secondo comma.

**▼ M4**

2. La lista prevista al paragrafo 1, lettera c):
- a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne incinte o che allattano, anziani, pazienti con quadri clinici specifici),
  - b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare determinate macchine,
  - c) contiene un elenco degli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono previsti nelle indicazioni dettagliate pubblicate a norma dell'articolo 65.

**▼ M4**

3. Il foglietto illustrativo rispecchia i risultati di consultazioni con gruppi mirati di pazienti in modo da assicurare che sia leggibile, chiaro e di facile impiego.

**▼ M10**

4. Entro il 1° gennaio 2013, la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione di valutazione sulle attuali carenze del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo e sui possibili modi per correggerle al fine di soddisfare più compiutamente le esigenze dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario. La Commissione, se del caso, sulla base della relazione e previa consultazione delle opportune parti interessate, formula proposte al fine di migliorare la leggibilità, la presentazione e il contenuto di tali documenti.

**▼ B***Articolo 60*

Gli Stati membri non possono vietare o impedire che un dato medicinale venga immesso in commercio nel loro territorio per motivi connessi all'etichettatura o al foglietto illustrativo qualora questi ultimi risultino conformi alle prescrizioni del presente titolo.

*Articolo 61***▼ M4**

1. Uno o più campioni del confezionamento esterno e del confezionamento primario di un medicinale, nonché la bozza di foglietto illustrativo, sono sottoposti alle autorità competenti in materia di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda di autorizzazione. Sono inoltre forniti all'autorità competente i risultati delle valutazioni realizzate in cooperazione con gruppi mirati di pazienti.

**▼ B**

2. Le autorità competenti non si oppongono all'immissione in commercio del medicinale qualora l'etichettatura od il foglietto illustrativo siano conformi alle prescrizioni del presente titolo e siano compatibili con le informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Qualunque progetto mirante a modificare un elemento relativo all'etichettatura o al foglietto illustrativo contemplato dal presente titolo e non connesso con il riassunto delle caratteristiche, viene parimenti sottoposto alle autorità competenti per l'autorizzazione di immissione in commercio. Se tali autorità competenti non si sono pronunciate contro il progetto di modificazione entro novanta giorni dalla data di presentazione della domanda, il richiedente può procedere alle modificazioni.

4. Il fatto che le autorità competenti non si siano opposte all'immissione in commercio del medicinale in applicazione del paragrafo 2 o ad una modificazione dell'etichettatura o del foglietto illustrativo in applicazione del paragrafo 3, non incide sulla responsabilità di diritto comune del fabbricante e, ► **M4** ————— ◀ del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 62*

L'imballaggio esterno e il foglietto illustrativo possono riportare segni o pittogrammi miranti a rendere più esplicite alcune informazioni di cui agli articoli 54 e 59, paragrafo 1, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili ► **M4** per il paziente ◀, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.



**▼ B***Articolo 63***▼ M12**

1. Le indicazioni di cui agli articoli 54, 59 e 62 relative all'etichettatura sono redatte in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

**▼ B**

La disposizione del primo comma non osta a che tali indicazioni siano redatte in diverse lingue, purché in tutte le lingue usate siano riportate le stesse indicazioni.

**▼ M4**

Per taluni medicinali orfani, su domanda motivata, le indicazioni di cui all'articolo 54 possono essere redatte in una sola delle lingue ufficiali della Comunità.

**▼ M12**

2. Il foglietto illustrativo è redatto e strutturato in modo tale da risultare chiaro e comprensibile, permettendo agli utilizzatori un uso corretto, se necessario con l'aiuto degli operatori sanitari. Il foglietto illustrativo deve essere chiaramente leggibile in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

**▼ M4**

La disposizione del primo comma non osta a che il foglietto illustrativo sia stampato in diverse lingue, purché in tutte le lingue usate siano riportate le stesse informazioni.

**▼ M12**

3. Se il medicinale non è destinato a essere fornito direttamente al paziente oppure laddove sussistano gravi difficoltà in relazione alla disponibilità del medicinale, le autorità competenti possono, nel rispetto di provvedimenti che essi ritengano necessari per salvaguardare la salute umana, dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo di medicinali specifici. Esse possono altresì dispensare pienamente o parzialmente dall'obbligo che etichettatura e foglietto illustrativo debbano essere redatti in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

**▼ B***Articolo 64*

In caso d'inosservanza delle disposizioni del presente titolo, le autorità competenti degli Stati membri, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito all'interessato, possono sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio sino a quando l'etichettatura ed il foglietto illustrativo del medicinale non siano stati resi conformi al presente titolo.

**▼ M4***Articolo 65*

In consultazione con gli Stati membri e le parti interessate, la Commissione redige e pubblica indicazioni dettagliate riguardanti in particolare:

- a) la formulazione di alcune avvertenze speciali per determinate categorie di medicinali;
- b) le speciali esigenze d'informazione riguardanti i medicinali non soggetti a prescrizione;
- c) la leggibilità delle indicazioni che figurano sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo;

**▼ M4**

- d) i metodi per contraddistinguere ed autenticare i medicinali;
- e) l'elenco degli eccipienti che devono comparire sull'etichettatura dei medicinali e il modo di indicare detti eccipienti;
- f) le modalità armonizzate di applicazione dell'articolo 57.

**▼ B***Articolo 66*

1. L'imballaggio esterno ed il recipiente dei medicinali contenenti radionuclidi vengono etichettati in conformità alle norme dell'Agenzia internazionale dell'energia atomica sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi. Inoltre, l'etichettatura deve essere conforme ai paragrafi 2 e 3.

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione deve riportare le indicazioni richieste all'articolo 54. Inoltre l'etichettatura del contenitore di protezione deve spiegare chiaramente tutti i codici usati sul flacone, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità totale o unitaria di radioattività ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri contenuti nel recipiente.

3. L'etichettatura del flacone deve riportare le informazioni seguenti:

- il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide,
- l'identificazione della partita e la data di scadenza,
- il simbolo internazionale della radioattività,

**▼ M4**

- il nome e l'indirizzo del fabbricante,

**▼ B**

- la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

*Articolo 67*

L'autorità competente verifica che nell'imballaggio dei radiofarmaci, dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi o dei precursori di radionuclidi venga allegato un foglietto di istruzioni dettagliate. Il testo del foglietto illustrativo viene redatto in conformità dell'articolo 59. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'utente e il paziente devono prendere durante la preparazione o la somministrazione del medicinale, nonché le particolari precauzioni da prendere per l'eliminazione dell'imballaggio e dell'eventuale contenuto non utilizzato.

*Articolo 68*

Senza pregiudizio delle disposizioni dell'articolo 69, i medicinali omeopatici sono etichettati in conformità del presente titolo e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta in caratteri chiari e leggibili.

**▼ B***Articolo 69*

1. Oltre all'indicazione «medicinale omeopatico», in grande evidenza, l'etichettatura e eventualmente il foglietto illustrativo dei medicinali di cui all'articolo 14, paragrafo 1, recano obbligatoriamente ed esclusivamente le indicazioni seguenti:

**▼ M4**

— denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici, seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, punto 5); se il medicinale omeopatico è composto da due o più materiali di partenza, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia,

**▼ B**

- nome e indirizzo del titolare della registrazione e, all'occorrenza, del fabbricante,
- modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione,
- data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),
- forma farmaceutica,
- contenuto della confezione,
- eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale,
- avvertenza speciale, se si impone per il medicinale,
- numero del lotto di fabbricazione,
- numero di registrazione,
- medicinale omeopatico «senza indicazioni terapeutiche approvate»,

**▼ M4**

— un'avvertenza all'utilizzatore di consultare un medico se i sintomi persistono.

**▼ B**

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono esigere l'applicazione di talune modalità di etichettatura che consentano l'indicazione di quanto segue:

- prezzo del medicinale,
- condizioni di rimborso da parte degli organismi di sicurezza sociale.

## TITOLO VI

## CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

*Articolo 70*

1. Quando autorizzano l'immissione in commercio di un medicinale, le autorità competenti precisano come segue la classificazione del medicinale:

- medicinale soggetto a prescrizione medica,
- medicinale non soggetto a prescrizione.

A tale fine si applicano i criteri elencati all'articolo 71, paragrafo 1.

**▼ B**

2. Le autorità competenti possono fissare sottocategorie per i medicinali che possono essere forniti soltanto su prescrizione medica. In tal caso, si riferiscono alla classificazione seguente:

**▼ M4**

a) medicinali soggetti a prescrizione medica, a fornitura rinnovabile o non rinnovabile;

**▼ B**

b) medicinali sottoposti a prescrizione medica speciale;

**▼ M4**

c) medicinali, riservati a taluni ambienti specializzati, soggetti a prescrizione medica detta prescrizione medica limitativa.

**▼ B***Articolo 71*

1. I medicinali sono soggetti a prescrizione medica in uno dei casi seguenti:

- possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico,
- sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute,
- contengono sostanze o preparazioni a base di tali sostanze, di cui è indispensabile approfondire l'attività e/o gli effetti collaterali negativi,
- salvo eccezioni, sono prescritti da un medico per essere somministrati per via parenterale.

2. Gli Stati membri che prevedano la sottocategoria dei medicinali soggetti a prescrizione medica speciale, tengono conto di uno degli elementi seguenti:

- il medicinale contiene, in dose non esentata, una sostanza classificata come stupefacente o psicotropa a norma delle convenzioni internazionali (come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971),
- il medicinale può, in caso di utilizzazione anormale, comportare notevoli rischi di abusi medicamentosi, provocare una farmacodipendenza o essere usato impropriamente a fini illeciti,
- il medicinale contiene una sostanza che, a causa della sua novità o delle sue caratteristiche, potrebbe essere considerata appartenente al gruppo di cui al secondo trattino per misura cautelativa.

3. Gli Stati membri che prevedano la sottocategoria dei medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, tengono conto di uno degli elementi seguenti:

- a causa delle sue caratteristiche farmacologiche o della sua novità oppure per motivi di sanità pubblica, il medicinale è riservato a trattamenti che possono essere effettuati soltanto in ambiente ospedaliero,

**▼B**

- il medicinale è utilizzato nel trattamento di malattie che devono essere diagnosticate in ambiente ospedaliero o in stabilimenti che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, ma la somministrazione e il controllo possono essere effettuati al di fuori dell'ospedale,
  - il medicinale è destinato a pazienti in ambulatorio ma la sua utilizzazione può produrre gravissimi effetti collaterali negativi, il che richiede una prescrizione compilata, se del caso, da uno specialista ed una sorveglianza particolare durante il trattamento.
4. L'autorità competente può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 2 e 3 in considerazione di quanto segue:
- a) della dose massima unica o della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica, di talune confezioni;
  - b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate.
5. Qualora un'autorità competente non classifichi un medicinale in una delle sottocategorie di cui all'articolo 70, paragrafo 2, deve nondimeno tener conto dei criteri menzionati ai paragrafi 2 e 3 del presente articolo per determinare se un medicinale debba essere classificato nella categoria dei medicinali forniti soltanto dietro prescrizione medica.

*Articolo 72*

I medicinali non soggetti a prescrizione sono quelli che non rispondono ai criteri di cui all'articolo 71.

*Articolo 73*

Le autorità competenti stabiliscono l'elenco dei medicinali la cui fornitura è soggetta nel loro territorio all'obbligo della prescrizione medica, precisando, se necessario, la categoria di classificazione. Esse aggiornano questo elenco annualmente.

**▼M4***Articolo 74*

Quando elementi nuovi sono comunicati alle autorità competenti, queste esaminano ed eventualmente modificano la classificazione di un medicinale, applicando i criteri enumerati nell'articolo 71.

*Articolo 74 bis*

Quando una modifica della classificazione di un medicinale è stata autorizzata in base a prove precliniche o sperimentazioni cliniche significative, l'autorità competente, nel corso dell'esame di una domanda presentata da un altro richiedente o titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per la modifica della classificazione della stessa sostanza, si astiene dal fare riferimento ai risultati di tali prove o sperimentazioni per un periodo di un anno dopo l'autorizzazione della prima modifica.

**▼ B***Articolo 75*

Ogni anno gli Stati membri comunicano alla Commissione e agli altri Stati membri le modificazioni apportate all'elenco di cui all'articolo 73.

## TITOLO VII

**▼ M11****DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO E BROKERAGGIO DI MEDICINALI****▼ B***Articolo 76*

► **M4** 1. ◀ Salvo il disposto dell'articolo 6, gli Stati membri prendono qualsiasi misura utile affinché vengano distribuiti sul loro territorio unicamente medicinali per cui sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme al diritto comunitario.

**▼ M4**

2. Quanto alle attività di distribuzione all'ingrosso e di magazzinaggio, il medicinale è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 o dalle autorità competenti di uno Stato membro secondo la presente direttiva.

**▼ M11**

3. Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che importi un medicinale da un altro Stato membro notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente nello Stato membro in cui il medicinale sarà importato la propria intenzione di importare detto prodotto. Per quanto riguarda i medicinali per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la notifica all'autorità competente fa salve le altre procedure previste dalla legislazione di tale Stato membro e le tariffe spettanti all'autorità competente per l'esame della notifica.

4. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, il distributore presenta la notifica, a norma del paragrafo 3 del presente articolo, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'Agenzia. All'Agenzia è corrisposta una tariffa per l'attività di verifica del rispetto delle condizioni stabilite nella legislazione dell'Unione sui medicinali e nelle autorizzazioni all'immissione in commercio.

**▼ B***Articolo 77***▼ M11**

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure idonee a garantire che la distribuzione all'ingrosso dei medicinali sia subordinata al possesso di un'autorizzazione a esercitare l'attività di grossista di medicinali, in cui si precisi per quali locali situati sul proprio territorio è valida.

**▼ B**

2. Quando le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico possono esercitare, in forza della legislazione nazionale, anche un'attività di grossista, esse sono soggette all'autorizzazione di cui al paragrafo 1.

**▼B**

3. Il possesso dell'autorizzazione di fabbricazione comporta l'autorizzazione a distribuire all'ingrosso i medicinali in essa contemplati. Il possesso dell'autorizzazione ad esercitare l'attività di grossista di medicinali non dispensa dall'obbligo di possedere l'autorizzazione di fabbricazione e di rispettare le condizioni stabilite al riguardo, anche quando l'attività di fabbricazione o di importazione è esercitata a titolo di attività collaterale.

**▼M11**

4. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative alle autorizzazioni di cui al paragrafo 1 del presente articolo nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6. Su richiesta della Commissione o di uno Stato membro, gli Stati membri forniscono ogni informazione utile riguardante le autorizzazioni individuali che hanno rilasciato a norma del paragrafo 1 del presente articolo.

5. I controlli sui soggetti autorizzati a esercitare l'attività di grossista di medicinali e l'ispezione dei loro locali sono effettuati sotto la responsabilità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione per i locali situati sul proprio territorio.

**▼B**

6. Lo Stato membro che ha concesso l'autorizzazione di cui al paragrafo 1 la sospende o la revoca qualora vengano meno le condizioni a cui è stata concessa e informa immediatamente in proposito gli altri Stati membri e la Commissione.

7. Qualora uno Stato membro ritenga che riguardo al titolare di un'autorizzazione concessa da un altro Stato membro a norma del paragrafo 1 non ricorrano o siano venute meno le condizioni a cui l'autorizzazione medesima è stata concessa, esso ne informa immediatamente la Commissione e l'altro Stato membro interessato. Quest'ultimo prende ogni misura necessaria e comunica alla Commissione ed al primo Stato membro le decisioni prese ed i relativi motivi.

*Articolo 78*

Gli Stati membri provvedono affinché la durata del procedimento per l'esame della domanda di autorizzazione di distribuzione non superi novanta giorni dalla data in cui l'autorità competente dello Stato membro interessato ha ricevuto la domanda.

Se del caso, l'autorità competente può esigere dal richiedente la fornitura delle informazioni necessarie concernenti le condizioni di autorizzazione. Quando l'autorità competente si avvale di questa facoltà, il termine di cui al primo comma è sospeso fino a che siano stati forniti i dati complementari richiesti.

*Articolo 79*

Per ottenere l'autorizzazione di distribuzione, il richiedente deve conformarsi almeno alle condizioni seguenti:

- a) disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei e sufficienti, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;

**▼ B**

- b) disporre di personale ed in particolare di una persona responsabile designata, qualificata secondo quanto previsto dalla legislazione dello Stato membro interessato;
- c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'articolo 80.

*Articolo 80*

Il titolare di un'autorizzazione di distribuzione deve conformarsi almeno alle condizioni seguenti:

- a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'articolo 79, lettera a), accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;
- b) procurarsi gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero esentate da tale autorizzazione in forza dell'articolo 77, paragrafo 3;
- c) fornire medicinali unicamente a persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero autorizzate nello Stato membro interessato a fornire medicinali al pubblico;

**▼ M11**

- c *bis*) accertare che i medicinali ricevuti non siano falsificati, verificando le caratteristiche di sicurezza riportate sull'imballaggio esterno, conformemente alle disposizioni degli atti delegati di cui all'articolo 54 *bis*, paragrafo 2;

**▼ B**

- d) possedere un piano d'emergenza che assicuri l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal commercio disposta dalle competenti autorità o avviata in cooperazione con il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in oggetto;

**▼ M11**

- e) conservare una documentazione sotto forma di fatture degli acquisti/delle vendite oppure in forma informatica, o in qualsiasi altra forma, che riporti, per ogni operazione relativa a medicinali ricevuti, spediti od oggetto di brokeraggio, almeno le informazioni seguenti:
  - la data,
  - la denominazione del medicinale,
  - il quantitativo ricevuto, fornito od oggetto di brokeraggio,
  - il nome e l'indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi,
  - il numero di lotto dei medicinali almeno per i prodotti che presentano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o);

**▼ B**

- f) tenere la documentazione di cui alla lettera e) a disposizione delle autorità competenti, a fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;
- g) osservare i principi e le linee direttrici in materia di buone pratiche di distribuzione dei medicinali previste all'articolo 84;



**▼ M11**

- h) istituire un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione dei rischi in relazione alle sue attività;
- i) informare immediatamente l'autorità competente e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ordine ai medicinali ricevuti o proposti che identifichi come falsificati o sospetti che siano stati falsificati.

Ai fini della lettera b), qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso un altro distributore all'ingrosso, i titolari dell'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso devono verificare che il distributore all'ingrosso da cui si sono riforniti rispetti i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di distribuzione. Ciò comprende la verifica del possesso di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso.

Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso il fabbricante o l'importatore, i titolari dell'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso devono verificare che il fabbricante o l'importatore sia titolare di un'autorizzazione di fabbricazione.

Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga tramite brokeraggio, i titolari dell'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso dei medicinali devono verificare che il broker interessato soddisfi i requisiti stabiliti dalla presente direttiva.

**▼ M4***Articolo 81*

Per quanto riguarda la fornitura di medicinali ai farmacisti e alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico, gli Stati membri non impongono al titolare dell'autorizzazione alla distribuzione concessa da un altro Stato membro obblighi, in particolare di servizio pubblico, più rigorosi di quelli che impongono alle persone da essi autorizzate ad esercitare un'attività equivalente.

Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale e i distributori di tale prodotto immesso attualmente sul mercato in uno Stato membro assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale alle farmacie e alle persone autorizzate a consegnare medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

Le disposizioni per l'attuazione del presente articolo dovrebbero inoltre essere giustificate da motivi di tutela della salute pubblica ed essere proporzionate all'obiettivo di tale tutela, conformemente alle norme del trattato, in particolare quelle relative alla libera circolazione delle merci e alla concorrenza.

**▼ B***Articolo 82*

Per le forniture di medicinali ad una persona autorizzata a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato, il grossista autorizzato allega qualunque documento che consenta di conoscere quanto segue:

— la data,

**▼ M4**

— la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale,

**▼ B**

— il quantitativo fornito,

— il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario,

**▼ M11**

— il numero di lotto dei medicinali almeno per i prodotti che presentano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 54, lettera o).

**▼ B**

Gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate per far sì che le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico siano in grado di comunicare le informazioni che consentano di risalire al canale di distribuzione di ciascun medicinale.

*Articolo 83*

Le disposizioni del presente titolo non ostano a che gli Stati membri assoggettino la distribuzione all'ingrosso ad obblighi più rigorosi riguardanti quanto segue:

— sostanze narcotiche e psicotrope sul proprio territorio,

— medicinali derivati dal sangue,

— medicinali immunologici,

— radiofarmaci.

**▼ M4***Articolo 84*

La Commissione pubblica linee direttrici in materia di buone pratiche di distribuzione. Essa consulta a tale scopo il comitato per i medicinali ad uso umano e il comitato farmaceutico istituito dalla decisione 75/320/CEE del Consiglio <sup>(1)</sup>.

*Articolo 85*

Il presente titolo si applica ai medicinali omeopatici.

**▼ M12***Articolo 85 bis*

Nel caso di distribuzione all'ingrosso di medicinali verso paesi terzi, l'articolo 76 e l'articolo 80, primo comma, lettera c), non si applicano. Inoltre, l'articolo 80, primo comma, lettere b) e c bis), non si applica nel caso di un medicinale ricevuto direttamente da un paese terzo ma non importato. Tuttavia, in tal caso i distributori all'ingrosso garantiscono che i medicinali sono stati ottenuti unicamente da persone che sono autorizzate o abilitate a fornire medicinali ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative applicabili del paese terzo interessato. Qualora i distributori all'ingrosso forniscano medicinali a persone in paesi terzi, essi garantiscono che le forniture siano eseguite solo a persone che sono autorizzate o abilitate a ricevere i medicinali per la distribuzione all'ingrosso o la fornitura al pubblico ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative del paese terzo interessato. Le disposizioni di cui all'articolo 82 si applicano alla fornitura di medicinali a persone di paesi terzi autorizzate o abilitate a fornire medicinali al pubblico.

<sup>(1)</sup> GU L 147 del 9.6.1975, pag. 23.

▼ **M11***Articolo 85 ter*

1. I broker di medicinali garantiscono che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 oppure dalle autorità competenti di uno Stato membro a norma della presente direttiva.

I broker di medicinali dispongono di un indirizzo permanente e di recapiti nell'Unione, onde garantire l'accurata identificazione, localizzazione, comunicazione e supervisione delle loro attività da parte delle autorità competenti.

Le prescrizioni di cui all'articolo 80, lettere da d) a i), si applicano, mutatis mutandis, al brokeraggio di medicinali.

2. Possono svolgere attività di brokeraggio di medicinali soltanto i soggetti registrati presso l'autorità competente dello Stato membro indicato nel loro indirizzo permanente di cui al paragrafo 1. Tali soggetti forniscono, almeno, il loro nome, la loro ragione sociale e il loro indirizzo permanente ai fini della registrazione e notificano tempestivamente all'autorità competente eventuali variazioni degli stessi.

I broker di medicinali che abbiano avviato la propria attività prima del 2 gennaio 2013 effettuano la registrazione presso l'autorità competente entro il 2 marzo 2013.

L'autorità competente inserisce le informazioni di cui al primo comma in un registro accessibile al pubblico.

3. Le linee direttrici di cui all'articolo 84 includono disposizioni specifiche per l'attività di brokeraggio.

4. Il presente articolo fa salvo l'articolo 111. Le ispezioni di cui all'articolo 111 sono effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui è registrato il broker di medicinali.

Se un broker di medicinali non osserva le prescrizioni di cui al presente articolo, l'autorità competente può decidere di espungerlo dal registro di cui al paragrafo 2. L'autorità competente ne dà notifica all'interessato.

TITOLO VII *bis***VENDITA A DISTANZA AL PUBBLICO***Articolo 85 quater*

1. Fatte salve le disposizioni legislative nazionali che vietano la vendita a distanza al pubblico di medicinali soggetti a prescrizione medica mediante i servizi della società dell'informazione, gli Stati membri provvedono affinché i medicinali siano messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione, quali definiti nella direttiva 98/34/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 giugno 1998, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle norme e delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione <sup>(1)</sup>, alle seguenti condizioni:

- a) la persona fisica o giuridica che mette in vendita i medicinali è autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico, anche a distanza, in conformità della legislazione nazionale dello Stato membro in cui è stabilita;

<sup>(1)</sup> GU L 204 del 21.7.1998, pag. 37.

▼ **M11**

- b) la persona di cui alla lettera a) ha comunicato allo Stato membro in cui è stabilita almeno le seguenti informazioni:
- i) il nome o la denominazione sociale e l'indirizzo permanente del luogo di attività a partire dal quale tali medicinali sono forniti;
  - ii) la data d'inizio dell'attività di vendita a distanza al pubblico di medicinali mediante i servizi della società dell'informazione;
  - iii) l'indirizzo del sito web utilizzato a tal fine e tutte le informazioni pertinenti necessarie per identificare il sito;
  - iv) se del caso, la classificazione, in conformità del titolo VI, dei medicinali messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

Se opportuno, tali informazioni sono aggiornate;

- c) i medicinali sono conformi alla legislazione nazionale dello Stato membro di destinazione a norma dell'articolo 6, paragrafo 1;
- d) fatti salvi gli obblighi di informazione previsti dalla direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2000, relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione, in particolare il commercio elettronico, nel mercato interno («Direttiva sul commercio elettronico»)<sup>(1)</sup>, il sito web per la vendita di medicinali contiene almeno:
- i) i recapiti dell'autorità competente o dell'autorità notificata ai sensi della lettera b);
  - ii) un collegamento ipertestuale verso il sito web dello Stato membro di stabilimento di cui al paragrafo 4;
  - iii) il logo comune di cui al paragrafo 3, chiaramente visibile su ciascuna pagina del sito web relativa alla vendita a distanza al pubblico di medicinali. Il logo comune contiene un collegamento ipertestuale alla voce corrispondente alla persona sull'elenco di cui al paragrafo 4, lettera c).

2. Gli Stati membri possono imporre condizioni, giustificate da motivi di tutela della salute pubblica, per la fornitura al dettaglio sul loro territorio di medicinali venduti a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

3. È creato un logo comune che sia riconoscibile in tutta l'Unione e che consenta nel contempo l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita medicinali al pubblico a distanza. Tale logo è chiaramente visibile nei siti web per la vendita a distanza al pubblico di medicinali in conformità del paragrafo 1, lettera d).

Al fine di armonizzare il funzionamento del logo comune, la Commissione adotta atti di esecuzione riguardanti:

- a) i requisiti tecnici, elettronici e crittografici per la verifica dell'autenticità del logo comune;

<sup>(1)</sup> GU L 178 del 17.7.2000, pag. 1.

**▼M11**

b) il disegno del logo comune.

Ove necessario, tali atti di esecuzione sono modificati per tener conto del progresso tecnico e scientifico. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

4. Ciascuno Stato membro crea un sito web che fornisce almeno:

a) le informazioni sulla legislazione nazionale applicabile alla vendita a distanza al pubblico di medicinali mediante i servizi della società dell'informazione, ivi incluse le informazioni sulle possibili differenze tra gli Stati membri per quanto concerne la classificazione dei medicinali e le condizioni che ne disciplinano la fornitura;

b) le informazioni sulla finalità del logo comune;

c) l'elenco delle persone che mettono in vendita a distanza al pubblico i medicinali mediante i servizi della società dell'informazione in conformità del paragrafo 1 e l'indirizzo dei loro siti web;

d) le informazioni generali sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

Il sito web contiene un collegamento ipertestuale verso il sito web di cui al paragrafo 5.

5. L'Agenzia crea un sito web che fornisce le informazioni di cui al paragrafo 4, lettere b) e d), informazioni sulla legislazione dell'Unione applicabile ai medicinali falsificati nonché collegamenti ipertestuali verso i siti web degli Stati membri di cui al paragrafo 4. Il sito web dell'Agenzia indica esplicitamente che i siti web degli Stati membri contengono informazioni sulle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico a distanza mediante i servizi della società dell'informazione nello Stato membro interessato.

6. Fatte salve la direttiva 2000/31/CE e le disposizioni del presente titolo, gli Stati membri adottano le misure necessarie per garantire che le persone diverse da quelle di cui al paragrafo 1 che mettono in vendita medicinali al pubblico a distanza mediante i servizi della società dell'informazione e operano sul loro territorio siano soggette a sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

*Articolo 85 quinquies*

Fatte salve le competenze degli Stati membri, la Commissione, in cooperazione con l'Agenzia e con le autorità degli Stati membri, realizza o promuove campagne d'informazione destinate al pubblico sui pericoli relativi ai medicinali falsificati. Tali campagne hanno lo scopo di accrescere la consapevolezza dei consumatori sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione nonché sul funzionamento del logo comune, dei siti web degli Stati membri e del sito web dell'Agenzia.

**▼B**TITOLO VIII  
PUBBLICITÀ*Articolo 86*

1. Ai fini del presente titolo si intende per «pubblicità dei medicinali» qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di incitamento, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali; essa comprende in particolare quanto segue:

- la pubblicità dei medicinali presso il pubblico,
- la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a fornirli,
- la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali,
- la fornitura di campioni di medicinali,
- l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile,
- il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali,
- il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione.

2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:

- l'etichettatura e il foglietto illustrativo, soggetti alle disposizioni del titolo V,
- la corrispondenza corredata eventualmente da qualsiasi documento non pubblicitario, necessaria per rispondere a una richiesta precisa di informazioni su un determinato medicinale,
- le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti collaterali negativi, nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale,

**▼M4**

- le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.

**▼B***Articolo 87*

1. Gli Stati membri vietano qualsiasi pubblicità di un medicinale per cui non sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio, conforme al diritto comunitario.

**▼B**

2. Tutti gli elementi della pubblicità di un medicinale devono essere conformi alle informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. La pubblicità di un medicinale:

— deve favorire l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà,

— non può essere ingannevole.

**▼M4***Articolo 88*

1. Gli Stati membri vietano la pubblicità presso il pubblico dei medicinali:

a) che possono essere forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica, ai sensi del titolo VI,

b) contenenti sostanze definite come psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali, come le convenzioni delle Nazioni Unite del 1961 e 1971.

2. Possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico i medicinali che, per la loro composizione ed il loro obiettivo, sono previsti e concepiti per essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza del trattamento, se necessario con il consiglio del farmacista.

3. Gli Stati membri possono vietare sul proprio territorio la pubblicità presso il pubblico dei medicinali rimborsabili.

4. Il divieto di cui al paragrafo 1 non si applica alle campagne di vaccinazione fatte dall'industria e approvate dalle autorità competenti degli Stati membri.

5. Il divieto di cui al paragrafo 1 si applica salvo il disposto dell'articolo 14 della direttiva 89/552/CEE.

6. Gli Stati membri vietano la distribuzione diretta al pubblico di medicinali da parte dell'industria a fini promozionali.

TITOLO VIII *bis***INFORMAZIONE E PUBBLICITÀ***Articolo 88 bis*

Entro tre anni dall'entrata in vigore della direttiva 2004/726/CE la Commissione, previa consultazione delle associazioni dei pazienti e dei consumatori, delle associazioni dei farmacisti e dei medici, degli Stati membri e degli altri soggetti interessati, presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sulle attuali prassi in materia di informazione, in particolare via Internet, e sui loro rischi e benefici per il paziente.

**▼ M4**

Previa analisi di tali dati, e qualora lo ritenga utile, la Commissione formula proposte che definiscano una strategia informativa tale da garantire una informazione di qualità, obiettiva, affidabile e di carattere non promozionale sui medicinali e altre terapie, affrontando la questione della responsabilità della fonte delle informazioni.

**▼ B***Articolo 89*

1. Salvo il disposto dell'articolo 88, la pubblicità di un medicinale presso il pubblico:

- a) è concepita in modo che la natura pubblicitaria del messaggio sia evidente e il prodotto sia chiaramente identificato come medicinale;
- b) comprende almeno:

**▼ M4**

— la denominazione del medicinale, nonché la denominazione comune qualora il medicinale contenga un'unica sostanza attiva,

**▼ B**

— le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale,

— un invito esplicito e leggibile a leggere attentamente le avvertenze figuranti nel foglietto illustrativo o sull'imballaggio esterno, a seconda dei casi.

**▼ M4**

2. Nonostante il paragrafo 1, gli Stati membri possono prevedere che la pubblicità di un medicinale presso il pubblico contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora si tratti esclusivamente di un richiamo.

**▼ B***Articolo 90*

La pubblicità presso il pubblico di un medicinale non può contenere alcun elemento che:

- a) faccia apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, offrendo, in particolare, una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;
- b) suggerisca che l'efficacia del medicinale è garantita senza effetti collaterali negativi, superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale;
- c) suggerisca che il medicinale può migliorare il normale stato di buona salute del soggetto;
- d) suggerisca che la mancanza del medicinale può avere effetti pregiudizievole sul normale stato di buona salute del soggetto; tale divieto non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 88, paragrafo 4;
- e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;
- f) si riferisca ad una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone che pur non essendo scienziati né operatori sanitari possono, a motivo della loro notorietà, incitare al consumo di medicinali;



**▼ B**

- g) assimili il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;
- h) suggerisca che la sicurezza o l'efficacia del medicinale è dovuta al fatto che si tratta di una sostanza naturale;
- i) possa indurre, attraverso una descrizione o una raffigurazione dettagliata dell'anamnesi, ad una falsa autodiagnosi;
- j) si riferisca in modo abusivo, spaventoso o ingannevole a certificati di guarigione;
- k) utilizzi in modo abusivo, spaventoso o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su una delle sue parti.

**▼ M4**

\_\_\_\_\_

**▼ B***Articolo 91*

1. La pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriberlo o a fornirlo deve comprendere quanto segue:

- le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto,
- la classificazione del medicinale in materia di fornitura.

Gli Stati membri possono inoltre esigere che detta pubblicità contenga il prezzo di vendita o la tariffa indicativa delle varie presentazioni e le condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale.

**▼ M4**

2. Nonostante il paragrafo 1, gli Stati membri possono prevedere che la pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriberlo o a fornirlo contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora si tratti esclusivamente di un richiamo.

**▼ B***Articolo 92*

1. Qualsiasi documentazione sul medicinale, comunicata nell'ambito della promozione del medesimo presso persone autorizzate a prescriberlo o a fornirlo, contiene almeno le informazioni di cui all'articolo 91, paragrafo 1, e precisa la data in cui è stata redatta o riveduta da ultimo.

2. Tutte le informazioni contenute nella documentazione di cui al paragrafo 1 devono essere esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di formarsi un'opinione personale del valore terapeutico del medicinale.

3. Le citazioni, tabelle ed altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da opere scientifiche, utilizzate nella documentazione di cui al paragrafo 1 devono essere riprodotte fedelmente con l'indicazione esatta della fonte.

**▼B***Articolo 93*

1. Gli informatori scientifici debbono ricevere una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono ed essere in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete possibile sui medicinali presentati.
2. Ad ogni visita, gli informatori scientifici devono consegnare alla persona visitata, o tenere a sua disposizione, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completato, se la legislazione dello Stato membro lo consente, dalle informazioni sul prezzo e sulle condizioni di rimborso di cui all'articolo 91, paragrafo 1.
3. Gli informatori scientifici devono riferire al servizio scientifico di cui all'articolo 98, paragrafo 1, tutte le informazioni relative all'uso dei medicinali da essi pubblicizzati, in particolare circa gli eventuali effetti collaterali negativi loro comunicati dalle persone visitate.

*Articolo 94*

1. Nell'ambito della promozione dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o a fornirli, è vietato concedere, offrire o promettere a tali persone premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile o rientrino nella prassi corrente in campo medico o farmaceutico.

**▼M4**

2. L'ospitalità offerta in occasione di riunioni di promozione delle vendite è strettamente limitata allo scopo principale della riunione; essa non deve essere estesa a persone che non siano operatori sanitari.

**▼B**

3. Le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del paragrafo 1 o contrario al disposto del paragrafo 2.
4. I paragrafi 1, 2 e 3 si applicano fatte salve le misure o le pratiche commerciali esistenti negli Stati membri in materia di prezzi, utili e sconti.

**▼M4***Articolo 95*

Le disposizioni dell'articolo 94, paragrafo 1, non ostano all'ospitalità offerta, direttamente o indirettamente, in occasione di riunioni di carattere esclusivamente professionale e scientifico; questa ospitalità deve essere sempre strettamente limitata allo scopo scientifico principale della riunione; essa non deve essere estesa a persone che non siano operatori sanitari.

**▼B***Articolo 96*

1. Possono essere consegnati a titolo eccezionale campioni gratuiti solo alle persone autorizzate a prescriverli e secondo le condizioni seguenti:
  - a) deve essere consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per persona che lo prescrive;

**▼B**

- b) ogni fornitura di campioni deve rispondere ad una richiesta scritta, datata e firmata da parte di chi prescrive;
- c) coloro che forniscono campioni devono disporre di un adeguato sistema di controllo e di responsabilità;

**▼M4**

- d) ogni campione non può essere più grande della confezione più piccola messa in commercio;

**▼B**

- e) ogni campione deve portare la dicitura «campione medicinale — vietata la vendita» o qualsiasi altra indicazione equivalente;
- f) ogni campione deve essere accompagnato da una copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- g) non può essere fornito alcun campione di medicinale contenente psicotropi o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali, come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971.

2. Gli Stati membri possono limitare ulteriormente la distribuzione di campioni di taluni medicinali.

*Articolo 97*

1. Gli Stati membri assicurano mezzi adeguati ed efficaci per il controllo della pubblicità sui medicinali. Tali mezzi, che possono fondarsi su un sistema di controllo preliminare, devono comprendere comunque disposizioni giuridiche che stabiliscano che le persone o organizzazioni che, in forza del diritto nazionale, hanno un interesse legittimo a vietare una pubblicità incompatibile con il presente titolo possono adire le vie legali contro questa pubblicità oppure denunciarla ad un organo amministrativo competente a pronunciarsi sull'esposto oppure a promuovere le opportune azioni giudiziarie.

2. Nel contesto delle disposizioni giuridiche di cui al paragrafo 1, gli Stati membri conferiscono alle autorità giudiziarie o amministrative il potere, qualora ritengano che detti provvedimenti siano necessari, tenuto conto di tutti gli interessi in causa e in particolare dell'interesse generale:

- di ordinare la cessazione di una pubblicità ingannevole oppure di avviare le azioni giudiziarie appropriate per fare ordinare la cessazione di tale pubblicità, oppure
- qualora la pubblicità ingannevole non sia stata ancora portata a conoscenza del pubblico, ma la pubblicazione ne sia imminente, di vietare tale pubblicità o di avviare le azioni giudiziarie appropriate per vietare tale pubblicità,

anche in assenza di prove in merito alla perdita o al danno effettivamente subito, oppure in merito all'intenzionalità o alla negligenza dell'operatore pubblicitario.

3. Gli Stati membri prevedono che le misure di cui al paragrafo 2 possano essere prese nell'ambito di un procedimento d'urgenza con effetto provvisorio, oppure con effetto definitivo.

Spetta ad ogni Stato membro scegliere una delle due opzioni di cui al primo comma.

**▼B**

4. Inoltre, gli Stati membri possono conferire alle autorità giudiziarie o amministrative il potere, al fine di impedire che continui a produrre effetti la pubblicità ingannevole la cui cessazione sia stata ordinata da una decisione definitiva:

— di far pubblicare tale decisione per esteso, o in parte, e nella forma che ritengano opportuna,

— di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

5. I paragrafi da 1 a 4 non escludono il controllo volontario della pubblicità sui medicinali da parte di organismi di autodisciplina e il ricorso ad essi qualora, oltre ai procedimenti giurisdizionali o amministrativi di cui al paragrafo 1, esistano procedimenti anche dinanzi a tali organismi.

*Articolo 98*

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio istituisce presso la propria impresa un servizio scientifico incaricato dell'informazione in merito ai medicinali che immette in commercio.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

— tiene a disposizione delle autorità o degli organismi di controllo della pubblicità farmaceutica o trasmette loro un esemplare di ogni pubblicità diffusa dalla sua impresa, corredato di una scheda su cui figurano i destinatari, le modalità di diffusione e la data della prima diffusione,

— si assicura che la pubblicità farmaceutica della sua impresa sia conforme alle disposizioni del presente titolo,

— verifica che gli informatori scientifici alle dipendenze della sua impresa siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dall'articolo 93, paragrafi 2 e 3,

— fornisce alle autorità o agli organismi preposti al controllo della pubblicità farmaceutica l'informazione e l'assistenza da essi richiesta nell'esercizio delle loro competenze,

— cura che le decisioni prese dalle autorità o dagli organismi preposti al controllo della pubblicità farmaceutica siano rispettate immediatamente e integralmente.

**▼M4**

3. Gli Stati membri non vietano le attività di promozione congiunta dello stesso medicinale da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di una o più imprese da questo designate.

**▼B***Articolo 99*

Gli Stati membri prendono le opportune misure per garantire l'applicazione delle disposizioni del presente titolo e determinano, in particolare, le sanzioni da applicare in caso di violazione delle disposizioni adottate in esecuzione del presente titolo.

**▼ M4***Articolo 100*

La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, è soggetta alle disposizioni del presente titolo, escluso l'articolo 87, paragrafo 1.

Tuttavia, nella pubblicità di tali medicinali possono essere utilizzate solo le informazioni di cui all'articolo 69, paragrafo 1.

**▼ M10**

## TITOLO IX

**FARMACOVIGILANZA***CAPO 1***Disposizioni generali***Articolo 101*

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere le loro funzioni in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza nell'Unione.

Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio e dall'uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'attività normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri sottopongono il loro sistema di farmacovigilanza a revisioni regolari e riferiscono i risultati alla Commissione entro il 21 settembre 2013 e, in seguito, ogni due anni.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.

4. La Commissione può chiedere agli Stati membri di partecipare, con il coordinamento dell'agenzia, ad attività di armonizzazione e di standardizzazione internazionale delle misure tecniche in materia di farmacovigilanza.

*Articolo 102*

Gli Stati membri:

- a) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospetti effetti collaterali negativi alle autorità nazionali competenti; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e i professionisti del settore sanitario;

**▼ M10**

- b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via Internet;
- c) adottano tutte le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica dei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi;
- d) garantiscono che al pubblico vengano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e attraverso altri mezzi di informazione disponibili al pubblico, ove necessario;
- e) garantiscono, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il monitoraggio dei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi, che siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale di origine biologica prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e che è oggetto di un rapporto sui sospetti effetti collaterali negativi, tenendo debito conto della denominazione del medicinale, a norma dell'articolo 1, paragrafo 20, e del numero del lotto di fabbricazione;
- f) adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere agli obblighi stabiliti dal presente titolo siano comminate sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

Ai fini del primo paragrafo, lettere a) ed e), gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari.

*Articolo 103*

Uno Stato membro può delegare una o più tra le attività affidategli ai sensi del presente titolo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto. Ciascuno Stato membro non può detenere più di uno Stato membro.

Lo Stato membro che delega ne informa la Commissione, l'agenzia e tutti gli altri Stati membri per iscritto. Lo Stato membro che delega e l'agenzia rendono pubblica tale informazione.

*Articolo 104*

1. Al fine di svolgere le proprie attività di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinente previsto dall'articolo 101, paragrafo 1.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 il titolare dell'autorizzazione valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, ove necessario, adotta le misure opportune.

**▼ M10**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua revisioni regolari del proprio sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione inserisce una nota con i principali risultati della revisione nel documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati della revisione, agisce affinché venga elaborato e attuato un piano d'azione correttivo appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

3. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza il titolare dell'autorizzazione deve:

- a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza;
- b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza;
- c) attuare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale;
- d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione dei rischi o quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo gli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- e) apportare gli aggiornamenti al sistema di gestione dei rischi e monitorare i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

La persona qualificata di cui al primo comma, lettera a) risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è responsabile dell'istituzione e della gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione comunica il nominativo e le informazioni per contattare la persona qualificata all'autorità competente e all'agenzia.

4. Fatte salve le disposizioni del paragrafo 3, le autorità nazionali competenti possono chiedere la nomina di una persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza a livello nazionale la quale riferisca alla persona qualificata responsabile delle attività della farmacovigilanza.

*Articolo 104 bis*

1. Fatti salvi i paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, non sono tenuti, in deroga all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), ad applicare un sistema di gestione dei rischi per ogni medicinale.

2. L'autorità nazionale competente può imporre un obbligo ad un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di applicare un sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 104, paragrafo 3, lettera c), se esistono problematiche circa i rischi che incidono sul rapporto rischio/beneficio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'autorità nazionale competente obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione a presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi che intende introdurre per il medicinale in questione.

**▼ M10**

L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivata, deve essere notificata per iscritto e deve specificare il termine fissato per la presentazione della descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi.

3. L'autorità nazionale competente deve fornire al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo, entro il termine da essa stabilito.

4. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità nazionale competente ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità nazionale competente conferma l'obbligo, l'autorizzazione è modificata di conseguenza per inserire come condizione della medesima l'adozione delle misure quale parte del sistema di gestione dei rischi di cui all'articolo 21 *bis*, lettera a).

*Articolo 105*

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente delle autorità nazionali competenti per garantire la loro indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

Il primo paragrafo non preclude alle autorità nazionali competenti di riscuotere le tariffe dovute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento di tali attività da parte delle autorità nazionali competenti, a condizione che la loro indipendenza sia rigorosamente garantita nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

*CAPO 2***Trasparenza e comunicazioni***Articolo 106*

Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sui portali web nazionali dei medicinali gli Stati membri mettono a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

- a) relazioni di valutazione pubbliche, unitamente a una loro sintesi;
- b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;
- c) sintesi dei piani di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva;
- d) elenco dei medicinali di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- e) informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità nazionali competenti di sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali da parte dei professionisti del settore sanitario e dei pazienti, compresi i moduli standard online di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.



**▼ M10***Articolo 106 bis*

1. Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende pubblicare informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, è tenuto ad informarne le autorità nazionali competenti, l'agenzia e la Commissione contemporaneamente o prima di rendere pubblica l'informazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di effettuare l'annuncio con urgenza a fini di salvaguardia della salute pubblica, gli Stati membri, l'agenzia e la Commissione si informano al più tardi 24 ore prima della pubblicazione di informazioni su questioni di farmacovigilanza.

3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'agenzia è responsabile del coordinamento tra le autorità nazionali competenti degli avvisi riguardanti la sicurezza e fornisce calendari per la pubblicazione delle informazioni.

Con il coordinamento dell'agenzia, gli Stati membri agiscono nella misura del possibile per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari della loro pubblicazione. Su richiesta dell'agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito agli avvisi riguardanti la sicurezza.

4. Quando l'agenzia o le autorità nazionali competenti rendono pubbliche le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, esse cancellano tutte le informazioni di natura personale o commercialmente riservata, a meno che la loro pubblicazione non sia necessaria a fini di salvaguardia della salute pubblica.

*CAPO 3***Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza***Sezione 1***Registrazione e comunicazione dei sospetti effetti collaterali negativi***Articolo 107*

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutti i sospetti effetti collaterali negativi nell'Unione o nei paesi terzi che gli vengono comunicati, sia spontaneamente dai pazienti o dai professionisti del settore sanitario, sia nel contesto di studi dopo l'autorizzazione.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio garantiscono che tali registrazioni siano accessibili presso un punto unico all'interno dell'Unione.

In deroga al primo comma, i sospetti effetti collaterali negativi che intervengono nell'ambito di uno studio clinico vanno registrati e comunicati a norma della direttiva 2001/20/CE.

▼ **M10**

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non rifiutano di tenere in considerazione comunicazioni di sospetti effetti collaterali negativi effettuate per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti e professionisti del settore sanitario.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutti i sospetti effetti collaterali negativi gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi entro i quindici giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutti i sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si verificano nell'Unione entro i novanta giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio da parte dell'agenzia a norma dell'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a riferire alla banca dati Eudravigilance i sospetti effetti collaterali negativi menzionati nella letteratura medica elencata, bensì controllano tutta la restante letteratura medica e segnalano eventuali effetti collaterali negativi.

4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono procedure per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospetti effetti collaterali negativi. Essi inoltre raccolgono informazioni su tali segnalazioni nell'ambito del follow up e trasmettono gli aggiornamenti alla banca dati Eudravigilance.

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con l'agenzia e gli Stati membri nella rilevazione di duplicati di rapporti su sospetti effetti collaterali negativi.

*Articolo 107 bis*

1. Ciascuno Stato membro registra tutti i sospetti effetti collaterali negativi che si verificano nel suo territorio e che gli vengono comunicati dai professionisti del settore sanitario e dai pazienti. Se del caso, gli Stati membri coinvolgono i pazienti e i professionisti del settore sanitario nel follow-up di tutti i rapporti che ricevono per soddisfare l'articolo 102, lettere c) ed e).

Gli Stati membri garantiscono che i rapporti riguardanti tali effetti collaterali possano essere trasmessi attraverso i portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi.

2. Per i rapporti trasmessi da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio sono stati registrati i sospetti effetti collaterali negativi possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel follow-up dei rapporti.

3. Gli Stati membri collaborano con l'agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rilevazione di duplicati di rapporti su sospetti effetti collaterali negativi.

4. Entro i quindici giorni successivi al ricevimento dei rapporti su sospetti effetti collaterali negativi gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri li trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance.

**▼M10**

Entro novanta giorni dal ricevimento dei rapporti di cui al paragrafo 1, gli Stati membri trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance i rapporti riguardanti sospetti effetti collaterali negativi non gravi.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso a detti rapporti attraverso la banca dati Eudravigilance.

5. Gli Stati membri garantiscono che i rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale portati alla loro attenzione siano trasmessi alla banca dati Eudravigilance e a tutte le autorità, organismi, organizzazioni e/o istituzioni, responsabili della sicurezza dei pazienti all'interno di tale Stato membro. Essi garantiscono inoltre che le autorità responsabili dei medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetto effetto collaterale negativo comunicato a qualsiasi altra autorità all'interno di tale Stato membro. Tali rapporti sono opportunamente identificati nelle forme di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

6. A meno che vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, i singoli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcuna obbligazione supplementare per la segnalazione di sospetti effetti collaterali negativi.

## Sezione 2

**Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza***Articolo 107 ter*

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono all'agenzia i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

- a) sintesi dei dati pertinenti rispetto ai benefici e ai rischi del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale;
- c) tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e riguardanti il volume delle prescrizioni del medicinale, compresa una stima dei gruppi di pazienti esposti al medicinale.

La valutazione di cui alla lettera b) deve essere basata su tutti i dati disponibili, compresi i dati dei test clinici su indicazioni e gruppi di pazienti non autorizzati.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono trasmessi per via elettronica.

2. L'agenzia mette i rapporti di cui al paragrafo 1 a disposizione delle autorità nazionali competenti, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso la banca dati di cui all'articolo 25 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004.

▼ **M10**

3. In deroga al paragrafo 1 del presente articolo, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui agli articoli 10, paragrafo 1, o all'articolo 10 *bis* e i titolari di registrazioni per i medicinali di cui agli articoli 14 o 16 *bis*, presentano rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali nei casi seguenti:

- a) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 21 *bis* o dell'articolo 22; oppure
- b) quando richiesto da una autorità competente sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza richiesti sono trasmesse al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che esamina se sia necessaria una relazione di valutazione unica per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e ne informa, secondo il caso, il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 4 e 107 *sexies*.

*Articolo 107 quater*

1. La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le date di presentazione secondo la frequenza specificata sono calcolate a partire dalla data dell'autorizzazione.

2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012, per le quali la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non sono prescritte quale condizioni dell'autorizzazione stessa, presenta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo quanto stabilito dal secondo comma del presente paragrafo, finché nell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono previste un'altra frequenza o altre date di presentazione dei rapporti oppure queste non sono fissate a norma dei paragrafi 4, 5 o 6.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno presentati alle autorità competenti immediatamente se richiesti oppure nel rispetto di quanto segue:

- a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio;
- b) se il medicinale è stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i due anni seguenti e poi ogni tre anni.

3. Il paragrafo 2 si applica altresì ai medicinali che sono autorizzati soltanto in uno Stato membro e per i quali non si applica il paragrafo 4.

4. Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei paragrafi 1 e 2 possono essere modificate e armonizzate per consentire la realizzazione di una valutazione unica nel contesto di una procedura di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e per fissare una data di riferimento per l'Unione a partire dalla quale siano calcolate le date di presentazione.

**▼ M10**

La frequenza armonizzata di presentazione dei rapporti e la data di riferimento per l'Unione possono essere stabilite, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, da uno degli organismi seguenti:

- a) il comitato per i medicinali per uso umano, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la sostanza attiva in questione è stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004;
- b) il gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui alla lettera a).

La frequenza armonizzata per la trasmissione dei rapporti determinata a norma del primo e secondo comma è resa pubblica dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

5. Ai fini del paragrafo 4 la data di riferimento per l'Unione per i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di altre sostanze attive sarà una delle seguenti:

- a) la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale contenente la sostanza attiva in questione o la stessa associazione di sostanze attive;
- b) se la data di cui alla lettera a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva in questione o la stessa associazione di sostanze attive.

6. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono avere la possibilità di trasmettere al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, richieste di fissazione delle date di riferimento per l'Unione o di modifica della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per uno dei motivi seguenti:

- a) per motivi connessi alla salute pubblica;
- b) per evitare una ripetizione della valutazione;
- c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

Tali richieste vanno presentate per iscritto e debitamente motivate. Il comitato per i medicinali per uso umano o il gruppo di coordinamento, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, approva o respinge tali richieste. Qualunque modifica nelle date o nella frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è resa pubblica dall'agenzia. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. L'agenzia deve pubblicare un elenco delle date di riferimento per l'Unione e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza attraverso il portale web europeo dei medicinali.

Ogni modifica delle date e della frequenza di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio in seguito all'applicazione dei paragrafi 4, 5 e 6 ha effetto sei mesi dopo la data della suddetta pubblicazione.

▼ **M10***Articolo 107 quinquies*

Le autorità nazionali competenti valutano i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali.

*Articolo 107 sexies*

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui ai paragrafi da 4 a 6 dell'articolo 107 *quater*, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali è stata fissata una data di riferimento per l'Unione nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, va effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

La valutazione unica va effettuata da una delle figure seguenti:

- a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004; o
- b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004.

Nella selezione dello Stato membro a norma del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento deve accertare se uno Stato membro non stia agendo da Stato membro di riferimento, a norma dell'articolo 28, paragrafo 1.

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, redigono una relazione di valutazione entro sessanta giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e lo trasmettono all'agenzia e agli Stati membri interessati. L'agenzia trasmette la relazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono presentare le proprie osservazioni all'agenzia e al relatore o allo Stato membro.

3. Ricevute le osservazioni di cui al paragrafo 2, entro quindici giorni il relatore o lo Stato membro aggiornano la relazione di valutazione, tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate, e lo trasmettono al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Quest'ultimo lo adotta con o senza modifiche nel corso della sua riunione successiva e formula una raccomandazione. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti con le relative motivazioni. L'agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata e la raccomandazione nella banca dati istituita ai sensi dell'articolo 25 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004 e trasmettono entrambe al titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

*Articolo 107 septies*

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le autorità nazionali competenti decidono se sia necessario intervenire in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

**▼ M10**

All'occorrenza, le autorità competenti mantengono, variano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 107 octies*

1. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandi un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni all'immissione in commercio, a norma dell'articolo 107 *sexies*, paragrafo 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al titolo II, capo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento del rapporto del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione adottata.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario per l'attuazione stabilito nell'accordo.

In caso di variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento viene trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora venga effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomandi un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni, a norma dell'articolo 107 *sexies*, paragrafo 1, tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento del rapporto del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, lo esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente un calendario di attuazione del parere.

Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano diverge dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

**▼ M10**

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) se il parere stabilisce che servono interventi normativi relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva.

Alla decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera b) si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 *bis* della presente direttiva.

## Sezione 3

**Rilevamento del segnale***Articolo 107 nonies*

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati nel rispetto della presente direttiva, le autorità nazionali competenti, in collaborazione con l'agenzia, adottano i seguenti provvedimenti:

- a) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dai piani di gestione dei rischi o delle condizioni di cui agli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis*;
- b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione dei rischi;
- c) monitorare i dati della banca Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o modificati o se tali rischi abbiano un impatto sul rapporto rischio/beneficio.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto rischio/beneficio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di detti segnali e l'accordo sulle eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio vanno completati entro tempi congrui alla portata e alla gravità del problema.

3. L'agenzia e le autorità nazionali competenti e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si informano qualora vengano rilevati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.

Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino l'agenzia e le autorità nazionali competenti qualora vengano rilevati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o cambiamenti del rapporto rischio/beneficio.



▼ **M10**

## Sezione 4

**Procedura d'urgenza dell'Unione***Articolo 107 decies*▼ **M12**

1. Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dall'esame dei dati delle attività di farmacovigilanza, avvia la procedura di cui alla presente sezione informando gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione se:

- a) intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) intende vietare la fornitura di un medicinale;
- c) intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio; o
- d) ha ricevuto comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, per motivi di sicurezza, il titolare ha interrotto la commercializzazione di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione o intende avviare tale azione o non ha richiesto il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

*1 bis.* Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dall'esame dei dati delle attività di farmacovigilanza, informa gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione, se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni di un medicinale. Tale informazione indica l'azione considerata e i relativi motivi.

Gli Stati membri o la Commissione, secondo il caso, qualora ritengano necessaria un'azione urgente, avviano la procedura di urgenza prevista alla presente sezione in uno qualsiasi dei casi di cui al presente paragrafo.

Qualora la procedura prevista alla presente sezione non sia avviata, per i medicinali autorizzati ai sensi delle procedure di cui al titolo III, capo 4, il caso è portato all'attenzione del gruppo di coordinamento.

L'articolo 31 è applicabile nei casi in cui siano coinvolti interessi dell'Unione.

*1 ter.* Qualora sia avviata la procedura prevista alla presente sezione, l'agenzia verifica se il problema di sicurezza si riferisce a medicinali diversi da quello contemplato dalle informazioni, o se è comune a tutti i medicinali appartenenti alla stessa categoria o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale in questione sia autorizzato in più di uno Stato membro, l'agenzia comunica tempestivamente al promotore del procedimento il risultato di tale verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 107 *undecies* e 107 *duodecies*. In caso contrario, il problema di sicurezza è affrontato dallo Stato membro interessato. L'agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmette l'informazione che la procedura è stata avviata ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

▼ **M10**

2. Fatte salve le disposizioni ► **M12** dei paragrafi 1 e 1bis del presente articolo ◀ e degli articoli 107 *undecies* e 107 *duodecies*, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per salvaguardare la salute pubblica, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul suo territorio, fino all'adozione di una decisione definitiva. Esso informa la Commissione, l'agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

3. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli da 107 *undecies* a 107 *duodecies*, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente provvedimenti temporanei.

Se la portata della procedura, stabilita ► **M12** a norma dei paragrafi 1 e 1bis ◀, comprende medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione, in qualsiasi fase della procedura avviata a norma della presente sezione, può adottare immediatamente provvedimenti temporanei riguardanti tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. Le informazioni di cui al presente articolo possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

Se l'agenzia accerta che il problema di sicurezza riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni o è comune a tutti i prodotti medicinali della stessa serie o della stessa classe terapeutica, estende la portata della procedura di conseguenza.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 appartenenti a tale serie o a tale classe devono anch'essi essere inclusi nella procedura.

5. Quando comunica le informazioni di cui ► **M12** ai paragrafi 1 e 1bis ◀, lo Stato membro mette a disposizione dell'agenzia tutte le informazioni scientifiche di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

*Articolo 107 undecies*

1. Dopo aver ricevuto le informazioni ► **M12** di cui all'articolo 107 *decies*, paragrafi 1 e 1bis ◀, l'agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio sui propri portali nazionali dei medicinali.

L'annuncio specifica la questione deferita all'Agenzia a norma dell'articolo 107 *decies* e i prodotti medicinali e, se del caso, le sostanze attive in questione. Deve inoltre contenere informazioni relative al diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, dei professionisti del settore sanitario e del pubblico di presentare all'agenzia informazioni pertinenti alla procedura e alle modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione presentata all'agenzia a norma dell'articolo 107 *decies*. Il relatore collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano e lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.

**▼ M10**

Ai fini di tale valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare osservazioni per iscritto.

Quando lo richiede l'urgenza della questione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto riguarda la portata e la gravità del problema di sicurezza. Le audizioni pubbliche vengono organizzate in linea con le modalità specificate dall'agenzia e annunciate sul portale web europeo dei medicinali. L'annuncio specifica le modalità di partecipazione.

Nel corso dell'audizione pubblica, si presta particolare attenzione all'effetto terapeutico del medicinale.

L'agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 78 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Se un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio o un'altra persona intendono presentare informazioni pertinenti all'oggetto della procedura che contengono dati riservati possono chiedere il permesso di trasmettere tali dati al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza nel corso di un'audizione non pubblica.

3. Entro sessanta giorni dalla trasmissione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sulla quale è basata tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione menziona le posizioni divergenti con le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione può includere una o più delle seguenti conclusioni:

- a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello dell'Unione;
- b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
- c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;
- d) gli Stati membri o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi;
- e) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, revocata o non rinnovata;
- f) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere variata.

Ai fini del primo comma, lettera d), la raccomandazione specifica i provvedimenti raccomandati per ridurre al minimo i rischi e le condizioni o restrizioni cui dovrebbe essere subordinata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Se, nei casi di cui al primo comma, lettera f), si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o sull'etichetta o nel foglietto illustrativo, la raccomandazione deve suggerire la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e l'ubicazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sull'etichetta o nel foglietto illustrativo.

▼ **M10***Articolo 107 duodecies*

1. Qualora la portata della procedura, come stabilito dall'articolo 107 *decies*, paragrafo 4, non comprenda autorizzazioni rilasciate secondo la procedura di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprendente un calendario di attuazione della posizione concordata. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del presidente il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

2. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

Nel caso in cui si raggiunga un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprensiva di un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, è applicata la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora la portata della procedura, come indicato nell'articolo 107 *decies*, paragrafo 4, comprenda almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto di rinnovo delle autorizzazioni in questione. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del presidente il comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

**▼ M10**

4. Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) quando il parere stabilisce che servono interventi normativi, adotta una decisione intesa a variare, sospendere, revocare o rifiutare di rinnovare le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

All'adozione della decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera a) e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della presente direttiva. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, della presente direttiva, si applica la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2, della medesima.

L'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004 si applica alla decisione di cui al presente paragrafo, primo comma, lettera b). Tuttavia, in deroga all'articolo 10, paragrafo 2, del suddetto regolamento, si applica la procedura di cui all'articolo 87, paragrafo 2, del medesimo. Quando la Commissione adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 *bis* della presente direttiva.

## Sezione 5

### Pubblicazione delle valutazioni

#### *Articolo 107 terdecies*

L'agenzia pubblica le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 *ter* a 107 *duodecies* sul portale web europeo dei medicinali.

## CAPO 4

### Monitoraggio degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

#### *Articolo 107 quaterdecies*

1. Il presente capo si applica agli studi di sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in conformità ad obblighi imposti ai sensi degli articoli 21 *bis* o 22 *bis*, che contemplano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti o professionisti del settore sanitario.
2. Il presente capo non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi di sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione.
3. Gli studi non vengono svolti qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso di un medicinale.
4. I pagamenti corrisposti ai professionisti del settore sanitario per la partecipazione agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

**▼ M10**

5. L'autorità nazionale competente può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare il protocollo e le relazioni di avanzamento alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati.

7. Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'autorizzazione effettua un monitoraggio dei dati generati e ne esamina le conseguenze sul rapporto rischio/beneficio del medicinale in questione.

Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale è comunicata alle autorità competenti dello Stato membro in cui il medicinale sia stato autorizzato ai sensi dell'articolo 23.

L'obbligo di cui al secondo comma non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107 *ter*.

8. Gli articoli da 107 *quindecies* a 107 *octodecies* si applicano esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1, che sono effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma degli articoli 21 *bis* o 22 *bis*.

*Articolo 107 quindecies*

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione presenta un progetto di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che si svolgono in un solo Stato membro che prescrive lo studio ai sensi dell'articolo 22 *bis*. Per tali studi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo all'autorità nazionale competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.

2. Entro sessanta giorni dalla trasmissione del progetto di protocollo l'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblicano:

- a) una lettera di approvazione del progetto di protocollo;
- b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione, nei casi seguenti:
  - i) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
  - ii) qualora ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure
- c) una lettera con cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifici che lo studio costituisce un test clinico rientrante nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/20/CE.

3. Lo studio può iniziare solo quando è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'autorità nazionale competente o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

**▼ M10**

Se è stata rilasciata una lettera di approvazione di cui al paragrafo 2, lettera a), il titolare dell'autorizzazione trasmette il protocollo alle autorità competenti degli Stati membri in cui si dovrà svolgere lo studio e può quindi iniziare lo studio sulla base del protocollo approvato.

*Articolo 107 sexdecies*

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo vanno presentate, prima della loro applicazione, all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. L'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, secondo il caso, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il proprio avallo o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica agli Stati membri il luogo in cui è effettuato lo studio.

*Articolo 107 septdecies*

1. Dopo il completamento dello studio una relazione finale sul medesimo va trasmessa all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati, a meno che l'autorità nazionale competente o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione valuta se i risultati dello studio abbiano un impatto sulle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se necessario, presenta alle autorità nazionali competenti una richiesta di variare l'autorizzazione.

3. Unitamente alla relazione finale dello studio, il titolare dell'autorizzazione presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'autorità nazionale competente o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

*Articolo 107 octodecies*

1. Basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'autorizzazione, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio, indicando i motivi sui quali si fondano. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti e le relative motivazioni.

2. Quando vengono pubblicate raccomandazioni sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione per un medicinale autorizzato dagli Stati membri a norma della presente direttiva, gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento concordano una posizione sulla questione tenendo conto della raccomandazione di cui al paragrafo 1 e inserendo un calendario per l'attuazione della posizione concordata.

Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario di attuazione stabilito nell'accordo.

**▼ M10**

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo sulla variazione, il titolare dell'autorizzazione presenta alle autorità nazionali competenti idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è pubblicato sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri diverga dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento acclude una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

*CAPO 5***Attuazione, delega e orientamenti***Articolo 108*

Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva, la Commissione adotta misure di esecuzione negli ambiti seguenti per i quali sono previste attività di farmacovigilanza nell'articolo 8, paragrafo 3, e negli articoli 101, 104, 104 *bis*, 107, 107 *bis*, 107 *nonies*, 107 *quindecies* e 107 *septdecies*:

- a) contenuto e conservazione del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- c) uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;
- d) requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistano rischi nuovi o se i rischi si siano modificati;
- e) formato e contenuto della trasmissione per via elettronica dei sospetti effetti collaterali negativi da parte degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- f) formato e contenuto dei rapporti periodici elettronici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione dei rischi;
- g) formato dei protocolli, delle sintesi e dei rapporti finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.



**▼ M10**

Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, sono riviste al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

*Articolo 108 bis*

Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione, l'agenzia, in cooperazione con le autorità competenti e altre parti interessate elabora:

- a) orientamenti sulla buona pratica di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;
- b) orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

*Articolo 108 ter*

La Commissione pubblica una relazione sullo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte degli Stati membri entro il 21 luglio 2015 e, in seguito, ogni tre anni.

**▼ B**

## TITOLO X

**DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL SANGUE  
O DAL PLASMA UMANI****▼ M1***Articolo 109*

Alla raccolta e al controllo del sangue e del plasma umani si applica la direttiva 2002/98/CE, del 27 gennaio 2003, del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE <sup>(1)</sup>.

**▼ B***Articolo 110*

Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari per raggiungere l'autosufficienza della Comunità in materia di sangue e di plasma umani. A questo fine essi incoraggiano le donazioni di sangue volontarie e non remunerate e prendono tutti i provvedimenti necessari per lo sviluppo della produzione e dell'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate. Essi notificano alla Commissione i provvedimenti presi.

<sup>(1)</sup> GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30.

**▼B**TITOLO XI  
VIGILANZA E SANZIONI*Articolo 111***▼M11**

1. In cooperazione con l'Agenzia, l'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispezioni, se necessario senza preavviso, nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione, che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. Tale cooperazione consiste nello scambio di informazioni con l'Agenzia sia sulle ispezioni pianificate sia sulle ispezioni già effettuate. Gli Stati membri e l'Agenzia cooperano nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi. Le ispezioni includono quelle di cui ai paragrafi da 1 *bis* a 1 *septies*, senza tuttavia essere limitate a esse.

1 *bis*. I fabbricanti situati nell'Unione o in paesi terzi e i distributori all'ingrosso di medicinali sono soggetti a ispezioni reiterate.

1 *ter*. L'autorità competente dello Stato membro interessato dispone di un sistema di supervisione che include le ispezioni, effettuate con una frequenza appropriata in funzione dei rischi, presso i locali dei fabbricanti, degli importatori o dei distributori di sostanze attive, situati sul suo territorio, e un follow-up efficace di tali ispezioni.

Qualora ritenga che sussistano motivi per sospettare che non siano rispettate le disposizioni normative previste dalla presente direttiva, inclusi i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione e sulle buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 46, lettera f), e all'articolo 47, l'autorità competente può procedere a ispezioni presso i locali di:

- a) fabbricanti o distributori di sostanze attive situati in paesi terzi;
- b) fabbricanti o importatori di eccipienti.

1 *quater*. Le ispezioni di cui ai paragrafi 1 *bis* e 1 *ter* possono anche essere effettuate nell'Unione e nei paesi terzi su richiesta di uno Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia.

1 *quinquies*. Le ispezioni possono essere effettuate anche presso i locali dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dei broker di medicinali.

1 *sexies*. Al fine di verificare la conformità dei dati presentati per ottenere il certificato di conformità con le monografie della Farmacopea europea, l'organo di standardizzazione delle nomenclature e delle norme di qualità nell'ambito della Convenzione relativa all'elaborazione di una Farmacopea europea (la Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute) può rivolgersi alla Commissione o all'Agenzia per chiedere un'ispezione, qualora la materia prima interessata sia oggetto di una monografia della Farmacopea europea.

1 *septies*. L'autorità competente dello Stato membro interessato può procedere all'ispezione di un fabbricante di materie prime su specifica richiesta del medesimo.

**▼ M11**

1 *octies*. Le ispezioni sono effettuate da funzionari che rappresentano l'autorità competente, autorizzati a:

- a) ispezionare gli stabilimenti di fabbricazione o di commercializzazione dei fabbricanti di medicinali, di sostanze attive o di eccipienti, e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dell'esecuzione di controlli a norma dell'articolo 20;
- b) prelevare campioni anche ai fini di un'analisi indipendente da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o da parte di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;
- c) esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore negli Stati membri al 21 maggio 1975 che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del metodo di fabbricazione;
- d) ispezionare i locali, le registrazioni, i documenti e il documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detto titolare di realizzare le attività di cui al titolo IX.

1 *nonies*. Le ispezioni sono effettuate secondo le linee direttrici di cui all'articolo 111 *bis*.

**▼ B**

2. Gli Stati membri prendono tutte le disposizioni utili affinché i processi di fabbricazione utilizzati nella produzione di medicinali immunologici siano debitamente convalidati e consentano di assicurare in modo continuativo la conformità dei lotti.

**▼ M11**

3. Dopo ogni ispezione di cui al paragrafo 1, l'autorità competente redige una relazione in cui riferisce se il soggetto ispezionato rispetta i principi e gli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione e sulle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 47 e 84, a seconda del caso, oppure se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfa i requisiti previsti al titolo IX.

L'autorità competente che ha svolto l'ispezione comunica il contenuto delle relazioni al soggetto ispezionato.

Prima dell'adozione della relazione, l'autorità competente dà al soggetto ispezionato interessato la possibilità di presentare osservazioni.

4. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere a un fabbricante stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.

5. Entro novanta giorni dall'ispezione di cui al paragrafo 1, se l'esito dell'ispezione dimostra l'osservanza, da parte del soggetto ispezionato, dei principi e degli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione o sulle buone prassi di distribuzione, a seconda del caso, previsti dalla legislazione dell'Unione, allo stesso è rilasciato un certificato di buone prassi di fabbricazione o di buone prassi di distribuzione.

Se le ispezioni sono effettuate nell'ambito della procedura di certificazione di conformità con le monografie della Farmacopea europea, è redatto un certificato.

▼ **M11**

6. Gli Stati membri inseriscono i certificati di buone prassi di fabbricazione e di buone prassi di distribuzione da essi rilasciati in una banca dati dell'Unione gestita dall'Agenzia per conto dell'Unione. A norma dell'articolo 52 *bis*, paragrafo 7, gli Stati membri inseriscono inoltre nella banca dati le informazioni riguardanti la registrazione degli importatori, dei fabbricanti e dei distributori di sostanze attive. La banca dati è accessibile al pubblico.

▼ **M10**

7. Se l'ispezione di cui al ► **M11** paragrafo 1 *octies* ◀, lettere a, b) e c) o l'ispezione di un distributore di medicinali o di sostanze attive o di un fabbricante di eccipienti ► **M11** ◀ accerta l'inosservanza da parte dell'entità oggetto dell'ispezione degli obblighi di legge e/o dei principi e degli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione o delle buone pratiche di distribuzione previsti dalla normativa dell'Unione, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 6.

8. Se l'ispezione di cui al ► **M11** paragrafo 1 *octies*, lettera d) ◀, accerta l'inosservanza da parte del titolare dell'autorizzazione del sistema di farmacovigilanza come descritto nel documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza e nel titolo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tal caso lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'agenzia e la Commissione.

Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive.

▼ **M11***Articolo 111 bis*

La Commissione adotta linee direttrici dettagliate sui principi che si applicano alle ispezioni di cui all'articolo 111.

Gli Stati membri, in cooperazione con l'Agenzia, definiscono la forma e il contenuto dell'autorizzazione di cui all'articolo 40, paragrafo 1, e all'articolo 77, paragrafo 1, delle relazioni di cui all'articolo 111, paragrafo 3, nonché dei certificati di buone prassi di fabbricazione e dei certificati di buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 111, paragrafo 5.

*Articolo 111 ter*

1. Su richiesta di un paese terzo, la Commissione valuta se il quadro normativo di tale paese applicabile alle sostanze attive esportate nell'Unione e le corrispondenti attività di controllo e di applicazione della legge assicurino un livello di tutela della salute pubblica equivalente a quello dell'Unione. Se la valutazione conferma tale equivalenza, la Commissione adotta la decisione di inclusione del paese terzo in un elenco. La valutazione è effettuata mediante un esame della relativa

**▼M11**

documentazione e, a meno che esistano accordi di cui all'articolo 51, paragrafo 2, della presente direttiva che coprano questo settore di attività, tale valutazione prevede anche un esame in loco del sistema di regole del paese terzo e, se necessario, un'ispezione con osservatori presso uno o più siti di fabbricazione di sostanze attive del paese terzo. Nella valutazione sono considerate in particolare:

- a) le norme nazionali in materia di buone prassi di fabbricazione;
- b) la regolarità delle ispezioni per verificare la conformità alle buone prassi di fabbricazione;
- c) l'efficacia nell'applicazione delle buone prassi di fabbricazione;
- d) la regolarità e la rapidità con cui il paese terzo trasmette le informazioni relative ai casi di inadempienza da parte dei fabbricanti di sostanze attive.

2. La Commissione adotta gli atti di esecuzione necessari per applicare le disposizioni di cui al paragrafo 1, lettere da a) a d), del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

3. La Commissione verifica regolarmente il rispetto delle condizioni definite al paragrafo 1. La prima verifica è effettuata non oltre tre anni dall'inserimento del paese nell'elenco di cui al paragrafo 1.

4. La Commissione procede alla valutazione e alla verifica di cui ai paragrafi 1 e 3 in cooperazione con l'Agenzia e con le autorità competenti degli Stati membri.

**▼B***Articolo 112*

Gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, forniscano la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'autorizzazione di immissione in commercio in ottemperanza alle disposizioni dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera h).

*Articolo 113*

Per l'applicazione dell'articolo 112, gli Stati membri possono esigere che i fabbricanti di medicinali immunologici o di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani sottopongano ad un'autorità competente una copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 51.

*Articolo 114*

1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della salute pubblica, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- di vaccini vivi,
- di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei bambini o di altri gruppi a rischio,

**▼B**

- di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica,
- o di medicinali immunologici che siano nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che presentino carattere innovativo per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

sottoponga al controllo ► **M4** di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro ◀ campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso e/o del medicinale prima della sua immissione in circolazione, a meno che, nel caso di un lotto fabbricato in un altro Stato membro, l'autorità competente di detto Stato membro abbia già esaminato il lotto e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri si assicurano che detto esame venga completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

2. Qualora sia previsto, nell'interesse della salute pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga al controllo ► **M4** di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro ◀ dei campioni prelevati da ogni singolo lotto del prodotto sfuso e/o del prodotto finito, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro non abbiano già esaminato il lotto dichiarandolo conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri si accertano che detto controllo venga ultimato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

*Articolo 115*

Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella produzione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani siano opportunamente convalidati e consentano di ottenere costantemente lotti omogenei nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali specifici. A tal fine, il produttore comunica alle autorità competenti il metodo seguito per ridurre o eliminare i virus patogeni suscettibili di essere trasmessi con i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 19 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione di immissione sul mercato, le autorità competenti possono a tale scopo sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato dei campioni del prodotto sfuso e/o del medicinale.

**▼M10***Articolo 116*

Le autorità competenti sospendono, revocano o variano l'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischio/beneficio non sia favorevole, o infine che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

**▼ M10**

► **C2** L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, revocata o variata anche qualora si riscontri che le informazioni presenti nella domanda a norma degli articoli 8, 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* o 11 ◀ sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 23, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 21 *bis*, 22 o 22 *bis* o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112.

**▼ M11**

Il secondo comma del presente articolo si applica anche qualora la fabbricazione del medicinale non sia conforme alle informazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), o i controlli non siano effettuati secondo i metodi descritti all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h).

**▼ B***Articolo 117***▼ M4**

1. Salvo il disposto dell'articolo 116, gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la fornitura del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal commercio, allorché si ritenga che sussista una delle seguenti circostanze:

**▼ M10**

a) il medicinale è nocivo; oppure

**▼ M4**

b) l'effetto terapeutico del medicinale è assente;

**▼ M10**

c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole; oppure

**▼ M4**

d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

e) non sono stati effettuati i controlli sul medicinale e/o sui suoi componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, oppure non è stata rispettata un'altra condizione o un altro obbligo inerente alla concessione dell'autorizzazione di fabbricazione.

**▼ B**

2. Le autorità competenti possono limitare il divieto di vendita e il ritiro dal commercio unicamente ai lotti oggetto di contestazione.

**▼ M10**

3. L'autorità competente, per un medicinale la cui fornitura è stata vietata o che è stata ritirato dal mercato a norma dei paragrafi 1 e 2, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio può consentire la fornitura del medicinale a pazienti già in cura con il medicinale.

**▼ M11***Articolo 117 bis*

1. Gli Stati membri dispongono di un sistema inteso a impedire che i medicinali sospettati di essere pericolosi per la salute raggiungano i pazienti.

**▼ M11**

2. Il sistema di cui al paragrafo 1 ricomprende il ricevimento e la gestione delle segnalazioni di medicinali sospettati di essere falsificati e di medicinali sospettati di presentare difetti di qualità. Il sistema ricomprende anche i richiami di medicinali a opera dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o i ritiri di medicinali dal mercato disposti dalle autorità nazionali competenti presso tutti i soggetti della catena di fornitura sia durante sia al di fuori del normale orario di lavoro. Il sistema rende inoltre possibile, se necessario con l'assistenza di operatori sanitari, il richiamo dei medicinali dai pazienti che hanno ricevuto tali prodotti.

3. Se si sospetta che il medicinale in questione rappresenti un grave rischio per la salute pubblica, l'autorità competente dello Stato membro in cui tale prodotto è stato identificato per la prima volta trasmette immediatamente una notifica di allerta rapida a tutti gli Stati membri e a tutti i soggetti della catena di fornitura nello Stato membro stesso. Qualora si ritenga che il medicinale in questione abbia già raggiunto ai pazienti, entro 24 ore sono diramati d'urgenza comunicati pubblici per procedere al richiamo di tali medicinali dai pazienti. Tali comunicati contengono informazioni sufficienti sul difetto di qualità o sulla falsificazione sospettata e sui rischi connessi.

4. Entro il 22 luglio 2013 gli Stati membri comunicano alla Commissione le caratteristiche dei rispettivi sistemi nazionali di cui al presente articolo.

**▼ B***Articolo 118*

1. Le autorità competenti sospendono o revocano l'autorizzazione di fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste quando sia venuta meno l'osservanza di una delle condizioni previste dall'articolo 41.

2. Le autorità competenti, oltre alle misure previste dall'articolo 117, possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione di fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste in caso di inosservanza degli articoli 42, 46, 51 e 112.

**▼ M11***Articolo 118 bis*

1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili alle violazioni delle disposizioni nazionali adottate a norma della presente direttiva e adottano tutte le misure necessarie a garantire l'applicazione di tali sanzioni. Le sanzioni devono essere effettive, proporzionate e dissuasive.

Le sanzioni non sono inferiori a quelle applicabili alle violazioni del diritto nazionale aventi analoga natura e importanza.

2. Le norme di cui al paragrafo 1 si applicano, in particolare, ai seguenti casi:

- a) fabbricazione, distribuzione, brokeraggio, importazione ed esportazione di medicinali falsificati, nonché vendita a distanza al pubblico di medicinali falsificati mediante i servizi della società dell'informazione;



**▼ M11**

- b) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sulla fabbricazione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive;
- c) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sull'uso di eccipienti.

Se del caso, le sanzioni tengono conto del rischio per la salute pubblica rappresentato dalla falsificazione di medicinali.

3. Gli Stati membri notificano le disposizioni nazionali adottate a norma del presente articolo alla Commissione entro il 2 gennaio 2013 e provvedono tempestivamente a dare notifica di ogni successiva modifica di tali disposizioni.

Entro il 2 gennaio 2018, la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione che fornisce un quadro generale delle misure di recepimento degli Stati membri in relazione al presente articolo, corredata da una valutazione dell'efficacia di tali misure.

*Articolo 118 ter*

Gli Stati membri organizzano incontri con la partecipazione di organizzazioni di pazienti e di consumatori e, se necessario, dei responsabili delle azioni di vigilanza negli Stati membri, al fine di comunicare al pubblico le informazioni sulle azioni intraprese nel settore della prevenzione e dell'applicazione della legge per contrastare la falsificazione di medicinali.

*Articolo 118 quater*

Nell'applicare la presente direttiva, gli Stati membri adottano le misure necessarie a garantire la cooperazione tra le autorità competenti in materia di medicinali e le autorità doganali.

**▼ M4***Articolo 119*

Le disposizioni del presente titolo si applicano ai medicinali omeopatici.

**▼ B**

## TITOLO XII

## COMITATO PERMANENTE

**▼ M15***Articolo 120*

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 121 *bis*, con cui modifica l'allegato I per tener conto del progresso scientifico e tecnico.

**▼ M4***Articolo 121*

1. La Commissione è assistita da un comitato permanente per i medicinali per uso umano ai fini dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali, in seguito denominato: «il comitato permanente».

**▼ M4**

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

**▼ M15****▼ M4**

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 4 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 4, paragrafo 3, della decisione 1999/468/CE è fissato a un mese.

**▼ M7**

4. Il regolamento interno del comitato permanente è reso pubblico.

**▼ M15***Articolo 121 bis*

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 14, paragrafo 1, all'articolo 22 *ter*, all'articolo 23 *ter*, all'articolo 46 *bis*, all'articolo 47, all'articolo 52 *ter*, all'articolo 54 *bis* e all'articolo 120 è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal 26 luglio 2019. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

3. La delega di potere di cui all'articolo 14, paragrafo 1, all'articolo 22 *ter*, all'articolo 23 *ter*, all'articolo 46 *bis*, all'articolo 47, all'articolo 52 *ter*, all'articolo 54 *bis* e all'articolo 120 può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016 <sup>(1)</sup>.

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

<sup>(1)</sup> GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.

**▼ M15**

6. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 1, dell'articolo 22 *ter*, dell'articolo 23 *ter*, dell'articolo 46 *bis*, dell'articolo 47, dell'articolo 52 *ter*, dell'articolo 54 *bis* e dell'articolo 120 entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

**▼ B**

## TITOLO XIII

## DISPOSIZIONI GENERALI

**▼ M4***Articolo 122*

1. Gli Stati membri adottano tutte le disposizioni appropriate affinché le autorità competenti interessate si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle condizioni previste per le autorizzazioni di cui agli articoli 40 e 77, per i certificati di cui all'articolo 111, paragrafo 5, o per le autorizzazioni all'immissione in commercio.

**▼ M10**

2. Su domanda motivata, gli Stati membri inviano i rapporti previsti dall'articolo 111, paragrafo 3, in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'agenzia.

**▼ M4**

3. Le conclusioni raggiunte a norma dell'articolo 111, paragrafo 1, sono valide in tutta la Comunità.

In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di salute pubblica uno Stato membro non può accettare le conclusioni di un'ispezione di cui all'articolo 111, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'agenzia. L'agenzia informa gli Stati membri interessati.

Quando è informata di tali divergenze di pareri, la Commissione, sentiti gli Stati membri interessati, può chiedere all'ispettore che ha proceduto alla prima ispezione di effettuare una nuova ispezione; l'ispettore può essere accompagnato da altri due ispettori di Stati membri estranei alla divergenza di pareri.

**▼ B***Articolo 123*

1. Ogni Stato membro adotta le opportune disposizioni affinché le decisioni di autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca della medesima, di annullamento di dette decisioni di rifiuto o di revoca, di divieto di vendita, di ritiro dal commercio e le relative motivazioni, vengano immediatamente portate a conoscenza dell'Agenzia.

**▼ M12**

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a notificare immediatamente agli Stati membri interessati qualsiasi sua azione volta a sospendere la commercializzazione di un medicinale, a ritirare un medicinale dal commercio, a chiedere il ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o a non chiederne il rinnovo, unitamente ai motivi di tale azione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifica in particolare se tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 116 e all'articolo 117, paragrafo 1.

*2 bis.* Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica l'azione a norma del paragrafo 2 del presente articolo nei casi in cui essa è effettuata in un paese terzo e nei casi in cui tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 116 e all'articolo 117, paragrafo 1.

*2 ter.* Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica altresì all'agenzia se l'azione di cui al paragrafo 2 o *2 bis* del presente articolo si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 116 o all'articolo 117, paragrafo 1.

*2 quater.* L'agenzia trasmette senza indebito ritardo le notifiche ricevute ai sensi del paragrafo *2 ter* a tutti gli Stati membri.

**▼ B**

3. Gli Stati membri assicurano che sia immediatamente comunicata all'Organizzazione mondiale della sanità, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate in merito alle iniziative di cui ai paragrafi 1 e 2 che possono incidere sulla tutela sanitaria in paesi terzi.

**▼ M12**

4. Ogni anno l'agenzia pubblica un elenco dei medicinali per i quali sono state respinte, revocate o sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione, la cui fornitura è stata vietata o che sono stati ritirati dal mercato, specificando i motivi di tali provvedimenti.

**▼ B***Articolo 124*

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità, e in particolare le informazioni di cui agli articoli 122 e 123.

*Articolo 125*

Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva sono motivate in modo preciso.

Esse sono notificate all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

**▼ M4**

Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese accessibili al pubblico.

**▼ B***Articolo 126*

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rifiutata, sospesa o revocata, solamente per i motivi enunciati nella presente direttiva.

Le decisioni di sospensione della fabbricazione, o dell'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, di divieto di fornitura e di ritiro dal commercio di un medicinale possono essere prese solamente per i motivi indicati negli articoli 117 e 118.

**▼ M4***Articolo 126 bis*

1. In assenza di autorizzazione all'immissione in commercio o di domanda in corso per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro ai sensi della presente direttiva, uno Stato membro può, per validi motivi di salute pubblica, autorizzare commercializzazione del medicinale in questione.

**▼ M10**

2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che i requisiti della presente direttiva, in particolare quelli previsti nei titoli V, VI, VIII, IX e XI, siano rispettati. Gli Stati membri possono decidere che l'articolo 63, paragrafi 1 e 2 non si applichi ai medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1.

3. Prima di accordare tale autorizzazione all'immissione in commercio, uno Stato membro:

- a) notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro in cui il medicinale interessato è autorizzato la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il medicinale in questione;
- b) può chiedere all'autorità competente del suddetto Stato membro di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 21, paragrafo 4, e dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione. In caso di richiesta in tal senso, l'autorità competente di detto Stato membro fornisce, entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta, una copia della relazione di valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

**▼ M4**

4. La Commissione stabilisce un registro, accessibile al pubblico, dei medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1. Gli Stati membri notificano alla Commissione se il medicinale è autorizzato o ha cessato di esserlo ai sensi del paragrafo 1, includendo il nome o la ragione sociale e il domicilio del titolare dell'autorizzazione. La Commissione modifica il registro dei medicinali conseguentemente e lo rende disponibile nel suo sito web.

**▼ M4**

5. Entro 30 aprile 2008, la Commissione presenta una relazione al Parlamento europeo e al Consiglio sull'applicazione di tale disposizione, nella prospettiva di proporre le modifiche eventualmente necessarie.

*Articolo 126 ter*

Al fine di assicurare l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri garantiscono che il personale delle rispettive autorità competenti che intervengono nel rilascio delle autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti incaricati dell'autorizzazione e della sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o di altro tipo nell'industria farmaceutica che possa incidere sulla loro imparzialità. Queste persone rilasciano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari.

Gli Stati membri assicurano inoltre che l'autorità competente renda accessibile al pubblico il suo regolamento interno e quello delle sue commissioni, gli ordini del giorno e i verbali delle sue riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate, dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza.

**▼ B***Articolo 127*

1. Gli Stati membri certificano, a richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore, che un fabbricante di medicinali è in possesso dell'autorizzazione di fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati, gli Stati membri rispettano le condizioni seguenti:

- a) tener conto delle vigenti disposizioni amministrative dell'Organizzazione mondiale della sanità;
- b) fornire per i medicinali già autorizzati nel loro territorio e destinati all'esportazione il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato a norma dell'articolo 21.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti, ai fini del rilascio di cui al paragrafo 1, i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

**▼ M10***Articolo 127 bis*

Nel caso di un medicinale da autorizzare ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, se il comitato per i medicinali per uso umano fa riferimento nel suo parere a condizioni o restrizioni raccomandate, come previsto all'articolo 9, paragrafo 4, lettere c), c bis), c ter) o c quater), di tale regolamento, la Commissione può adottare una decisione destinata agli Stati membri, secondo la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della presente direttiva, per l'attuazione delle condizioni o restrizioni previste.

**▼ M4***Articolo 127 ter*

Gli Stati membri introducono, per i medicinali inutilizzati o scaduti, idonei sistemi di raccolta.

**▼B**

TITOLO XIV  
**DISPOSIZIONI FINALI**

*Articolo 128*

Le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE, 92/73/CEE, come modificate dalle direttive di cui all'allegato II, parte A, sono abrogate, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B.

I riferimenti alle direttive abrogate s'intendono fatti alla presente direttiva e sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato III.

*Articolo 129*

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

*Articolo 130*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

▼ **M2***ALLEGATO I***NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, TOSSICO-FARMACOLOGICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI***INDICE*

Introduzione e principi generali

Parte I: Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Modulo 1: Informazioni amministrative
  - 1.1. Indice
  - 1.2. Modulo di domanda
  - 1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo
    - 1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
    - 1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo
    - 1.3.3. Esempari e campioni
    - 1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri
  - 1.4. Informazioni riguardanti gli esperti
  - 1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande
  - 1.6. Valutazione del rischio ambientale
2. Modulo 2: Riassunti
  - 2.1. Indice generale
  - 2.2. Introduzione
  - 2.3. Riassunto generale relativo alla qualità
  - 2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica
  - 2.5. Rassegna relativa alla parte clinica
  - 2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica
  - 2.7. Riassunto relativo alla parte clinica
3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche
  - 3.1. Formato e presentazione
  - 3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
    - 3.2.1. Sostanza/e attiva/e
      - 3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari
      - 3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e
      - 3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e
      - 3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e
      - 3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento
      - 3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva
      - 3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e
    - 3.2.2. Medicinale finito
      - 3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito
      - 3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico
      - 3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito
      - 3.2.2.4. Controllo degli eccipienti
      - 3.2.2.5. Controllo del medicinale finito
      - 3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento
      - 3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito
      - 3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito
4. Modulo 4: Relazioni non cliniche
  - 4.1. Formato e presentazione
  - 4.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
    - 4.2.1. Farmacologia



**▼ M2**

- 4.2.2. Farmacocinetica
- 4.2.3. Tossicologia
- 5. Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici
  - 5.1. Formato e presentazione
  - 5.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
    - 5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici
    - 5.2.2. Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani
    - 5.2.3. Relazioni sugli studi farmacocinetici sull'uomo
    - 5.2.4. Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo
    - 5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza
      - 5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta
      - 5.2.5.2. Relazioni di studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici
    - 5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio
    - 5.2.7. Moduli per i «case reports» ed elenchi dei singoli pazienti
- Parte II: Dossier specifici di autorizzazione all'immissione in commercio
  - 1. Impiego medico ben noto
  - 2. Medicinali essenzialmente simili
  - 3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche
  - 4. Medicinali di origine biologica simili
  - 5. Medicinali ad associazione fissa
  - 6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali
  - 7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio
- Parte III: Medicinali particolari
  - 1. Medicinali di origine biologica
    - 1.1. Medicinali derivati dal plasma
    - 1.2. Vaccini
  - 2. Radiofarmaci e precursori
    - 2.1. Radiofarmaci
    - 2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radiomarcatura
  - 3. Medicinali omeopatici
  - 4. Medicinali a base di erbe
  - 5. Medicinali orfani
- Parte IV: Medicinali per terapie avanzate
  - 1. Introduzione
  - 2. Definizioni
    - 2.1. Medicinale di terapia genica
    - 2.2. Medicinale di terapia cellulare somatica
  - 3. Requisiti specifici relativi al modulo 3
    - 3.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate
    - 3.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica
      - 3.2.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime
        - 3.2.1.1. Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati
        - 3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate
        - 3.2.1.3.
        - 3.2.1.4.

**▼ M2**

- 3.2.1.5.
- 3.2.2. Requisiti specifici
- 3.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale
  - 3.3.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime
  - 3.3.2. Requisiti specifici
    - 3.3.2.1. Materie prime
    - 3.3.2.2. Processo di fabbricazione
    - 3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione
    - 3.3.2.4. Eccipienti
    - 3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto
    - 3.3.2.6. Materiali di riferimento
  - 3.4. Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi
    - 3.4.1. Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007
    - 3.4.2. Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007
- 4. Requisiti specifici relativi al modulo 4
  - 4.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate
  - 4.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica
    - 4.2.1. Farmacologia
    - 4.2.2. Farmacocinetica
    - 4.2.3. Tossicologia
  - 4.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale
    - 4.3.1. Farmacologia
    - 4.3.2. Farmacocinetica
    - 4.3.3. Tossicologia
- 5. Requisiti specifici relativi al modulo 5
  - 5.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate
  - 5.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica
    - 5.2.1. Studi di farmacocinetica nell'uomo
    - 5.2.2. Studi di farmacodinamica nell'uomo
    - 5.2.3. Studi sulla sicurezza
  - 5.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica
    - 5.3.1. Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite
    - 5.3.2. Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica
    - 5.3.3. Studi sulla sicurezza
  - 5.4. Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tissutale
    - 5.4.1. Studi farmacocinetici
    - 5.4.2. Studi farmacodinamici
    - 5.4.3. Studi sulla sicurezza

**▼ M2****Introduzione e principi generali**

- (1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document).
- (2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH <sup>(1)</sup> (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.
- (3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.
- (4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.
- (5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.
- (6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, che stabilisce i principi e le Linee guida/orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali per uso umano <sup>(2)</sup> e ai principi e alle orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, volume 4.
- (7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative ai medicinali, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

<sup>(1)</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

<sup>(2)</sup> GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

▼ M2

- (8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano <sup>(1)</sup>. Per essere della prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea — concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea — devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.
- (9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche <sup>(2)</sup>, e alla direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL) <sup>(3)</sup>.
- (10) Gli Stati membri si adoperano affinché tutte i test sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito nella direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.
- (11) Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentato alle autorità competenti ai sensi dei requisiti dei regolamenti (CE) n. 1084/2003 <sup>(4)</sup> e (CE) n. 1085/2003 <sup>(5)</sup> della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione *La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea*.

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

- La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e le requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).
- La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).
- La parte III tratta delle «Requisiti per le domande particolari» relative ai medicinali di origine biologica (*master file* del plasma; *master file* dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

<sup>(1)</sup> GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

<sup>(2)</sup> GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.

<sup>(3)</sup> GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35.

<sup>(4)</sup> Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.

<sup>(5)</sup> Vedi pag. 24 nella presente Gazzetta ufficiale.

▼ M2

- La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare le requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

## PARTE I

**REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**1. **MODULO 1: INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE**1.1. **Indice**

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. **Modulo di domanda**

Il medicinale oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome della o delle sostanze attive, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, il dosaggio e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 40, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11 approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo**1.3.1. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11.

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate nel titolo V sull'etichettatura dei medicinali per uso umano (articolo 63) e sul foglietto illustrativo (articolo 59).

1.3.3. *Esemplari e campioni*

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

**▼ M2****1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri**

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegati copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto — ai sensi degli articoli 11 e 21 — approvati dagli Stati membri, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

**1.4. Informazioni riguardanti gli esperti**

Ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 2, gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualità del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualità, una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovino la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attività professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

**1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande**

Le requisiti specifiche per tipi diversi di domande vengono trattate nella parte II del presente allegato.

**1.6. Valutazione del rischio ambientale**

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva dei rischi relativa agli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE<sup>(1)</sup> del Consiglio.

Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1.

La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

- un'introduzione;
- una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;
- le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;

<sup>(1)</sup> GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

▼ **M2**

- una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;
- una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;
- adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonché una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

## 2. MODULO 2: RIASSUNTI

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici e di dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 12 della presente direttiva.

Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

### 2.1. **Indice generale**

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

### 2.2. **Introduzione**

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

### 2.3. **Riassunto generale sulla parte di qualità**

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

### 2.4. **Rassegna relativa alla parte non clinica**

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio.

**▼ M2**

Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza.

Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

**2.5. Rassegna relativa alla parte clinica**

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significativi, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed è richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzino i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

**2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica**

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

- Introduzione
- Riassunto scritto di farmacologia
- Riassunto tabellare di farmacologia
- Riassunto scritto di farmacocinetica
- Riassunto tabellare di farmacocinetica
- Riassunto scritto di tossicologia
- Riassunto tabellare di tossicologia.

**2.7. Riassunto relativo alla parte clinica**

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. È richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

- Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici
- Riassunto degli studi di farmacologia clinica
- Riassunto dell'efficacia clinica
- Riassunto della sicurezza clinica
- Sintesi dei singoli studi.



**▼ M2****3. MODULO 3: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE CHIMICHE E/O BIOLOGICHE****3.1. Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

- Indice
- Insieme dei dati
  - *Sostanza attiva*
    - Informazioni generali
      - Nomenclatura
      - Struttura
      - Proprietà generali
    - Fabbricazione
      - Fabbricante/i
      - Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
      - Controllo dei materiali
      - Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
      - Convalida e/o valutazione del processo
      - Sviluppo del processo di fabbricazione
    - Caratterizzazione
      - Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche
      - Impurezze
    - Controllo della sostanza attiva
      - Specifiche
      - Procedure analitiche
      - Convalida delle procedure analitiche
      - Analisi dei lotti
      - Giustificazione delle specifiche
    - Norme o materie di riferimento
    - Sistema di chiusura del contenitore
    - Stabilità
      - Riassunto relativo alla stabilità e conclusioni
      - Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
      - Dati di stabilità
  - *Medicinale finito*
    - Descrizione e composizione del medicinale
    - Sviluppo farmaceutico
      - Componenti del medicinale
        - Sostanza attiva
        - Eccipienti
      - Medicinale
        - Sviluppo della formulazione
        - Sovradosaggi
        - Proprietà fisico-chimiche e biologiche
      - Sviluppo del processo di fabbricazione
      - Sistema di chiusura del contenitore
      - Caratteristiche microbiologiche
      - Compatibilità

**▼ M2****Fabbricazione**

- Fabbricante/i
- Formula dei lotti
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo

**Controllo degli eccipienti**

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Giustificazione delle specifiche
- Eccipienti di origine umana o animale
- Nuovi eccipienti

**Controllo del medicinale finito**

- Specifica/e
- Procedura analitica
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Caratterizzazione delle impurezze
- Giustificazione della/e specifica/e

**Standard o materiali di riferimento****Sistema di chiusura del contenitore****Stabilità**

- Riassunto relativo alla stabilità e conclusione
- Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
- Dati di stabilità
- *Appendici*
  - Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biologica)
  - Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
  - Eccipienti
- *Ulteriori informazioni per la Comunità europea*
  - Programma di convalida del processo per il medicinale
  - Dispositivo medico

▼ M2

— Certificato/i di idoneità

— Medicinali che contengano o impieghino nel processo di fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)

— Bibliografia

### 3.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

- (1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.
- (2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/e e sul prodotto finito.
- (3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.
- (4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.
- (5) Le monografie della farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

▼ M2

- (6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipienti/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.
- (7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipienti/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.
- (8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che
- (i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,
  - (ii) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e
  - (iii) la convalida del processo
- siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.
- In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del *master file*.
- (9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'unione europea. La conformità a tali principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.
- (10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.
- (11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.

▼ M13

- (12) Quando, a norma dell'articolo 1, paragrafo 8, secondo comma, o dell'articolo 1, paragrafo 9, secondo comma, del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(1)</sup>, un prodotto è disciplinato dalla presente direttiva, il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio comprende, se disponibili, i risultati della valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento figuranti nella dichiarazione di conformità UE del fabbricante o nel relativo certificato rilasciato da un organismo notificato che consente al fabbricante di apporre la marcatura CE sul dispositivo medico

Se il fascicolo non comprende i risultati della valutazione della conformità di cui al primo comma e se per la valutazione della conformità del dispositivo, qualora sia utilizzato separatamente, è richiesto l'intervento di un organismo notificato conformemente al regolamento (UE) 2017/745, l'autorità invita il richiedente a fornire un parere sulla conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento, pubblicato da un organismo notificato, designato ai sensi di tale regolamento per la tipologia di dispositivo in questione.

▼ M23.2.1. *Sostanza/e attiva/e*3.2.1.1. *Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari*

- a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacoepa europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

- b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (*starting materials*) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente ai paragrafi (4) e (10) dell'articolo 1; i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione della Parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato.

<sup>(1)</sup> Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1).

▼ M2

Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (*raw materials*).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

- a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.
- b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità e il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

- c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti li seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate.

Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione sulla Gazzetta ufficiale dell'unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semente, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (*seed lot*) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semente. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilità delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semente, se questa dimostrazione non è sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

▼ M2

- d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.
- e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.
- f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

## 3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

## 3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

## 3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimiche e biologiche della Farmacopea Europea.

## 3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

## 3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

- a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.
- b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.
- c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

3.2.2. *Medicinale finito*

## 3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti:

— della/e sostanza/e attiva/e,

— degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,

▼ M2

- dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),
- tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale *bisogna* intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):

- per le sostanze elencate nella farmacopea europea o, se non presenti nella farmacopea europea, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,
- per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione <sup>(1)</sup> e/o nella direttiva 94/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 giugno 1994, sulle sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari <sup>(2)</sup>.

Per indicare la «composizione quantitativa» della/e sostanza/e attiva/e del medicinale finito si deve, secondo la forma farmaceutica interessata, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, o per unità di dose, o per unità di peso o di volume.

Le quantità delle sostanze attive presenti in forma di composti o derivati vanno designate quantitativamente dalla massa totale e, se necessario e pertinente, dalla massa della/e entità attive della molecola.

Per i medicinali che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze molecolarmente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.

<sup>(1)</sup> GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.

<sup>(2)</sup> GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13.



**▼ M2****3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico**

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguati all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e gli caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità per lotti, nonché sull'efficacia e sulla qualità del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

- a) Occorre documentare la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attività del prodotto finito, o la reciproca compatibilità di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.
- b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.
- c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.
- d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.
- e) Quanto alle proprietà fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attività del prodotto finito.
- f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonché le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.
- g) Deve essere documentata l'idoneità del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale contenitore.
- h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla farmacopea europea e documentati secondo le sue requisiti.
- i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

**3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito**

- a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

▼ M2

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di accettabilità, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,
- studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,
- nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,
- una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

- b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

- c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

#### 3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

- a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE emendata.

- b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.
- c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

▼ M2

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle Linee guida/Principi informativi per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'unione europea.

La conformità a tali linee guida/principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

## d) Nuovi eccipienti:

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire — in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto — informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a sé stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente è diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a sé stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinché lo presenti alle autorità competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicità relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

## 3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il  $\pm 5\%$  al momento della fabbricazione.

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validità) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

## 3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si è provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

▼ **M2**3.2.2.7. **Contenitore e chiusura del medicinale finito**

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. **Stabilità del medicinale finito**

- a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;
- b) Vanno presentati in idoneo formato i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure; nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;
- c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. **MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE**4.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

- Indice
- Relazioni di studi
  - *Farmacologia*
    - Farmacodinamica primaria
    - Farmacodinamica secondaria
    - Farmacologia della sicurezza
    - Interazioni farmacodinamiche
  - *Farmacocinetica*
    - Metodi analitici e relazioni di convalida
    - Assorbimento
    - Distribuzione
    - Metabolismo
    - Escrezione
    - Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)
    - Altri studi farmacocinetici
  - *Tossicologia*
    - Tossicità per somministrazione unica
    - Tossicità per somministrazioni ripetute
    - Genotossicità
      - In vitro
      - In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
    - Cancerogenicità
      - Studi a lungo termine
      - Studi a breve o medio termine

▼ M2

- Altri studi
- Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
  - Fertilità e primo sviluppo embrionale
  - Sviluppo embrio-fetale
  - Sviluppo prenatale e postnatale
  - Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta
- Tolleranza locale
- *Altri studi tossicologici*
  - Antigenicità
  - Immunotossicità
  - Studi dei meccanismi
  - Dipendenza
  - Metaboliti
  - Impurezze
  - Altro
- Bibliografia

4.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

- (1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:
  - a) la potenziale tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;
  - b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati.

È inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.
- (2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terrà conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio—fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/e sostanza/e attiva/e, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

**▼ M2**

- (3) Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.
- (4) Qualora sussista la possibilità di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

**4.2.1. Farmacologia**

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

- Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciute e convalidate, sia in vivo che in vitro. Le nuove tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o più sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.
- Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiché la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

**4.2.2. Farmacocinetica**

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

Lo studio di queste diverse fasi può essere effettuato soprattutto con metodi fisici, chimici o eventualmente biologici, nonché mediante la rilevazione dell'effettiva attività farmacodinamica della sostanza stessa.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonché per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilità di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco).

**▼ M2**

Per tutte le sostanze farmacologicamente attive è necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustificino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'estrapolazione tra l'uomo e l'animale.

**4.2.3. Tossicologia****a) Tossicità per somministrazione unica**

Una prova di tossicità per somministrazione unica è uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

**b) Tossicità per somministrazioni ripetute**

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomopatologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vengano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

**c) Genotossicità**

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanze mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

**d) Cancerogenicità**

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.
2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.

**▼ M2**

3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

**e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo**

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditrice. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire tale specie nella prova. Una delle specie utilizzate dovrebbe inoltre corrispondere alla specie utilizzata per gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta.

Il disegno dello studio è determinato tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

**f) Tolleranza locale**

Gli studi della tolleranza locale devono individuare se i medicinali (sia le sostanze attive che gli eccipienti) sono tollerati nei punti del corpo che possono entrare in contatto con il medicinale a seguito della sua somministrazione nell'uso clinico. Le prove effettuate devono garantire una distinzione tra gli effetti meccanici della somministrazione, oppure un'azione meramente fisico-chimica del prodotto, e gli effetti tossicologici o farmacodinamici.

Le prove di tolleranza locale devono essere eseguite con il preparato sviluppato per l'uso umano, utilizzando il veicolo e/o gli eccipienti per trattare il/i gruppo/i di controllo. All'occorrenza vanno inclusi i controlli positivi e le sostanze di riferimento.

Le prove di tolleranza locale (scelta delle specie, durata, frequenza, via di somministrazione, dosi) devono essere progettate tenendo conto del problema da indagare e delle condizioni di somministrazione proposte per l'uso clinico. Se rilevante, occorre controllare la reversibilità delle lesioni locali.

Gli studi sull'animale possono essere sostituiti con prove in vitro convalidate, a condizione che i risultati delle prove siano di qualità e utilità equivalenti per la valutazione di sicurezza.



▼ **M2**

Per i prodotti chimici applicati alla pelle (ad esempio cutanei, rettali, vaginali) il potenziale sensibilizzante deve essere valutato con almeno uno dei metodi attualmente disponibili (il test sulle cavie o il test sui linfonodi locali).

## 5. MODULO 5: RELAZIONI SUGLI STUDI CLINICI

5.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

- Indice delle relazioni di studi clinici
- Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici
- Relazioni di studi clinici
  - *Relazioni di studi biofarmaceutici*
    - Relazioni di studi di biodisponibilità
    - Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza
    - Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo
    - Relazioni di metodi bioanalitici e analitici
  - *Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*
    - Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche
    - Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione
    - Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani
  - *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*
    - Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani
    - Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti
    - Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco
    - Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco
    - Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione
  - *Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo*
    - Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su soggetti sani
    - Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su pazienti
  - *Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza*
    - Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita

▼ M2

- Relazioni di studi clinici non controllati
- Relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio, comprese analisi formali integrate, metanalisi ed analisi di collegamento
- Altre relazioni di studi
- *Relazioni di esperienze successive all'immissione in commercio*
- Bibliografia

5.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

- a) Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo è fondamentale che siano comunicati i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.
- b) Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; le relazioni farmacologiche e tossicologiche complete devono essere fornite su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre utilizzare tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della sperimentazione il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.
- c) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i documenti delle sperimentazioni cliniche importanti (soprattutto i moduli per i «*case reports*»), diversi dalla documentazione medica sui soggetti, siano conservati dai proprietari dei dati:
  - per almeno 15 anni dopo il completamento o l'interruzione della sperimentazione,
  - per almeno 2 anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nella Comunità europea e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nella Comunità europea,
  - per almeno 2 anni dopo l'interruzione ufficiale dello sviluppo clinico del prodotto sperimentale.

La documentazione medica dei soggetti andrà conservata ai sensi della legislazione applicabile e per il periodo massimo previsto dall'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato.

I documenti possono essere tuttavia conservati per periodi più lunghi, qualora sia previsto dalle prescrizioni regolamentari applicabili o da un accordo con lo sponsor, che ha la responsabilità di avvertire l'ospedale, l'istituto o il laboratorio quando non è più necessario conservare i documenti.

▼ M2

Lo sponsor o altro proprietario dei dati conserva tutta la documentazione relativa alla sperimentazione per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende: il protocollo, compreso il rationale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della sperimentazione, con le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito a: il prodotto oggetto di sperimentazione, il medicinale di riferimento e/o il placebo utilizzati; le procedure operative standard; tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure; la fascicolo dell'investigatore; i moduli per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Per le sperimentazioni effettuate nella Comunità europea inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE e relativi orientamenti/linee guida particolareggiati d'attuazione.

Vanno documentati tutti i cambiamenti di proprietà dei dati.

Tutti i dati e documenti devono essere immediatamente disponibili su richiesta delle autorità competenti.

- d) Le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come:
- il protocollo, compreso il rationale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova
  - eventuale/i certificato/i di verifica dello studio
  - elenco dell'/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, titoli, qualifiche e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compreso il modulo per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a prova
  - la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.
- e) I dati particolareggiati delle sperimentazioni cliniche di cui sopra devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni suddette. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

L'investigatore dovrà infine trarre le proprie conclusioni pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla sicurezza del prodotto in condizioni normali d'uso, sulla tolleranza, sull'efficacia, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentrico deve formulare nelle sue conclusioni un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale oggetto dello studio.

▼ M2

- f) Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni sperimentazione indicando:
- 1) il numero dei soggetti trattati, ripartiti per sesso;
  - 2) la scelta e la composizione per età dei gruppi di pazienti sottoposti a sperimentazione e le prove comparative;
  - 3) il numero dei pazienti che hanno interrotto la sperimentazione prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;
  - 4) in caso di sperimentazioni controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo di controllo:
    - non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico
    - abbia ricevuto un placebo
    - abbia ricevuto un altro medicinale di effetto noto
    - abbia ricevuto un trattamento non farmacologico
  - 5) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
  - 6) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo mestruale, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;
  - 7) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;
  - 8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.
- g) L'investigatore inoltre deve sempre segnalare le osservazioni fatte su:
- 1) Gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di privazione;
  - 2) le interazioni accertate con altri farmaci somministrati contemporaneamente;
  - 3) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni;
  - 4) eventuali casi di decesso verificatisi durante la sperimentazione o nel periodo susseguente.
- h) Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle prescritte per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione sotto l'aspetto della sicurezza ed efficacia.
- i) La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle sperimentazioni si producono effetti imprevisti, occorre eseguire ed analizzare ulteriori prove precliniche, tossicologiche e farmacologiche.
- j) Nel caso di medicinali destinati ad una somministrazione prolungata occorre fornire raggugli sulle eventuali modifiche intervenute nell'azione farmacologica dopo somministrazione ripetuta, nonché sulla fissazione della posologia a lungo termine.

5.2.1. *Relazioni sugli studi biofarmaceutici*

Occorre presentare relazioni sugli studi comparativi di biodisponibilità, di biodisponibilità, di bioequivalenza, nonché relazioni di studi di correlazione in vitro e in vivo e di metodi bioanalitici e analitici.

All'occorrenza va inoltre effettuata una valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza tra i medicinali di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

▼ **M2**5.2.2. *Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

Ai fini del presente allegato per biomateriali umani s'intendono proteine, cellule, tessuti e materiali correlati di origine umana usati in vitro o ex vivo per valutare le proprietà farmacocinetiche delle sostanze farmaceutiche.

Sotto questo profilo occorre presentare relazioni sugli studi di legame alle proteine plasmatiche, di metabolismo epatico e di interazione delle sostanze attive, nonché di studi con uso di altri biomateriali umani.

5.2.3. *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

a) Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

- assorbimento (velocità e quantità),
- distribuzione,
- metabolismo,
- escrezione.

Occorre descrivere le caratteristiche clinicamente significative, comprese le implicazioni dei dati cinetici sul regime posologico, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

Oltre ai normali studi farmacocinetici a campionatura multipla, anche le analisi farmacocinetiche di popolazione basate su campionamento ridotto durante gli studi clinici possono servire ad affrontare i problemi del contributo di fattori intrinseci ed estrinseci alla variabilità nella relazione posologia/risposta farmacocinetica. Vanno presentate relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

b) Se il medicinale deve essere correttamente impiegato simultaneamente con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. *Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo*

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

- la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,
- la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,
- se possibile, le modalità d'azione.

Occorre descrivere l'azione farmacodinamica non correlata con l'efficacia.

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

▼ M2

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza*

## 5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

- (1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare *bias*, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in ceco.
- (2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare *bias*, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato.

I dati di sicurezza devono essere verificati tenendo conto degli orientamenti/linee guida pubblicati dalla Commissione, prestando particolare attenzione ad eventi che hanno prodotto modifiche di posologia o necessità di somministrazione simultanea di medicinali, eventi avversi gravi, eventi che causano interruzioni e decessi. I pazienti o gruppi di pazienti a maggior rischio vanno identificati e occorre prestare particolare attenzione a pazienti potenzialmente vulnerabili che possono essere presenti in numero ridotto, ad esempio bambini, donne in gravidanza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escrezione, ecc. L'implicazione della valutazione di sicurezza sugli eventuali usi del medicinale deve essere descritta.

## 5.2.5.2. Relazioni sugli studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici

Occorre fornire queste relazioni.

5.2.6. *Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio*

Se il medicinale è già autorizzato in paesi terzi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni avverse a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la/e stessa/e sostanza/e attiva/e, eventualmente con riferimento ai tassi di utilizzo.

▼ **M2**5.2.7. *Moduli per i «case reports» la relazione delle prove ed elenchi dei singoli pazienti*

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/ linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «case reports» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

## PARTE II

**DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO — REQUISITI SPECIFICI**

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

## 1. IMPIEGO MEDICO BEN NOTO

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e hanno/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

## a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:

- l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,
- gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,
- il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e
- la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

## b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

▼ M2

- c) Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.
- d) Le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
- e) L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

## 2. MEDICINALI ESSENZIALMENTE SIMILI

- a) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto i), (prodotti essenzialmente simili) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale abbia consentito al richiedente di fare riferimento al contenuto dei suoi moduli 4 e 5.
- b) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto-iii), (prodotti essenzialmente simili, cioè medicinali generici) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, unitamente ai dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, a condizione che quest'ultimo non sia un medicinale di origine biologica (v. parte II, modulo 4, medicinali simili di origine biologica).

Per questi prodotti le rassegne e i riassunti clinici e non clinici devono evidenziare in particolare i seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o il motivo per cui tali studi non sono stati eseguiti con riferimento agli orientamenti/linee guida «Studio di biodisponibilità e bioequivalenza»;
- un aggiornamento sulle letterature pubblicate che interessano la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;
- ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblica e/o da studi complementari;
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente che sostiene la natura essenzialmente simile alla sostanza attiva esistente.

## 3. DATI COMPLEMENTARI RICHIESTI IN SITUAZIONI SPECIFICHE

Qualora la sostanza attiva di un medicinale essenzialmente simile contenga la stessa parte terapeuticamente attiva del medicinale originale autorizzato associata ad un diverso sale/estere composto/derivato, occorre provare che non vi sono cambiamenti della farmacocinetica della parte attiva, della farmacodinamica e/o della tossicità che potrebbero mutarne il profilo di sicurezza/efficacia. Se ciò non si verifica, tale associazione va considerata come nuova sostanza attiva.



▼ M2

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

## 4. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA SIMILI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

— Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.

— Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

## 5. MEDICINALI AD ASSOCIAZIONE FISSA

Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera b), devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa.

Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

## 6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Quando, come dispone l'articolo 22, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

— i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure

— l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure

— i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni,

▼ **M2**

l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata ad alcune specifiche condizioni:

- il richiedente deve portare a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procede ad una nuova valutazione del profilo rischi/beneficio,
- il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e in taluni casi la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero e, in caso di radiofarmaci, da una persona autorizzata,
- il foglietto illustrativo e tutte le altre informazioni mediche devono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che le conoscenze disponibili sul medicinale considerato sotto determinati aspetti non sono ancora sufficienti.

## 7. DOMANDE MISTE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio s'intendono domande di autorizzazione all'immissione i cui moduli 4 e/o 5 consistono di una combinazione di relazioni di studi non clinici e/o clinici limitati eseguiti dal richiedente, e di riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

### PARTE III

#### MEDICINALI PARTICOLARI

Questa parte riporta le disposizioni specifiche relative alla natura dei medicinali propriamente identificati.

## 1. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA

### 1.1. Medicinali derivati dal plasma

Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3, i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un *master file* del plasma certificato ai sensi della presente parte.

#### a) Principi

Ai fini del presente allegato:

- Per *master file* del plasma s'intende una documentazione a sé stante separata dal dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche di tutto il plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/ sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali o dei dispositivi medici di cui alla direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> GU L 313 del 13.12.2000, pag. 22.

▼ M2

- Ogni centro o stabilimento di frazionamento/lavorazione di plasma umano deve predisporre e tenere aggiornate il complesso di informazioni dettagliate e pertinenti cui si riferisce il *master file* del plasma.
- Il *master file* del plasma va presentato all'Agenzia o all'autorità competente da chi chiede l'autorizzazione a commercializzare o dal titolare di tale autorizzazione. Se il richiedente e il titolare di siffatta autorizzazione non coincidono con il titolare del *master file* del plasma, il *master file* del plasma va messo a disposizione del richiedente o del titolare dell'autorizzazione affinché lo presenti all'autorità competente. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assumono comunque la responsabilità del medicinale.
- L'autorità competente che valuta l'autorizzazione all'immissione in commercio attende che l'agenzia rilasci il certificato prima di prendere una decisione sulla domanda.
- Ogni dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, tra i cui componenti vi è un derivato del plasma umano, deve fare riferimento al *master file* del plasma corrispondente al plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria.

b) **C o n t e n u t o**

Ai sensi di quanto disposto dall'articolo 109, emendato dalla direttiva 2002/98/CE per quanto si riferisce ai requisiti dei donatori e agli esami delle donazioni, il *master file* del plasma deve contenere informazioni sul plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria, trattando specificamente di:

(1) **O r i g i n e d e l p l a s m a**

- (i) informazioni sui centri o stabilimenti di raccolta del sangue/plasma, con relative ispezioni e autorizzazioni, e dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.
- (ii) informazioni sui centri o stabilimenti in cui si eseguono prove sulle donazioni e sui «*plasma pool*», con relative ispezioni e autorizzazioni.
- (iii) criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.
- (iv) sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dallo stabilimento di raccolta del sangue/plasma fino ai prodotti finiti e viceversa.

(2) **Q u a l i t à e s i c u r e z z a d e l p l a s m a**

- (i) conformità alle monografie della farmacopea europea.
- (ii) prove sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «*plasma pool*», dati di convalida dei test utilizzate.
- (iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.
- (iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.

▼ M2

(v) procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.

(vi) caratterizzazione del «*plasma pool*».

(3) Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi frazione/ lavora il plasma da un lato, e i centri o stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.

Il *master file* del plasma deve inoltre fornire un elenco dei medicinali ad esso afferenti — sia che abbiano ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sia che il processo d'autorizzazione sia in corso —, compresi i medicinali di cui all'articolo 2 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano.

c) Valutazione e certificazione

— Per i medicinali non ancora autorizzati, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta a un'autorità competente un dossier completo, cui allega un *master file* del plasma separato, se non esiste già.

— L'Agenzia sottopone il *master file* del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del *master file* del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato si applica in tutta la Comunità.

— Il *master file* del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

— Le modifiche dei termini di un *master file* del plasma introdotte successivamente devono seguire la procedura di valutazione di cui al regolamento (CE) n. 542/95 <sup>(1)</sup> della Commissione concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali <sup>(2)</sup>. Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1085/2003.

— In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto della certificazione, ricertificazione o modifica del *master file* del plasma relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

<sup>(1)</sup> GU L 55 del 13.3.1995, pag. 15.

<sup>(2)</sup> GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

▼ M2

- In deroga alle disposizioni del secondo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un *master file* del plasma corrisponda solo a medicinali derivati da sangue/plasma la cui autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ad un unico Stato membro, la valutazione scientifica e tecnica di tale *master file* del plasma viene eseguita dalla competente autorità nazionale di tale Stato membro.

1.2. **Vaccini**

Per i vaccini per uso umano, in deroga alle disposizioni del modulo 3 sulla/e «Sostanza/e attiva/e», si applicano le seguenti prescrizioni se basate sull'uso di un sistema di *master file* dell'antigene del vaccino.

Il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino diverso da quello antinfluenzale umano deve contenere un *master file* dell'antigene del vaccino per ciascun antigene costituente una sostanza attiva del vaccino stesso.

a) **Principi**

Ai fini del presente allegato:

- Per *master file* dell'antigene del vaccino s'intende una parte a sé stante del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le pertinenti informazioni biologiche, farmaceutiche e chimiche relative a ciascuna sostanza attiva che fa parte del medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Un vaccino può contenere uno o più antigeni distinti. In un vaccino vi sono tante sostanze attive quanti antigeni del vaccino.
- Un vaccino polivalente contiene almeno due antigeni distinti volti a prevenire una o più malattie infettive.
- Un vaccino monovalente contiene un unico antigene volto a prevenire un'unica malattia infettiva.

b) **Contenuto**

Il *master file* dell'antigene del vaccino contiene le seguenti informazioni ricavate dalla parte corrispondente (sostanza attiva) del modulo 3 sui «Dati di qualità» descritto nella parte I del presente allegato:

Sostanza attiva

1. Informazioni generali, compresa la rispondenza alla relativa monografia della Farmacopea europea.
2. Informazioni sulla fabbricazione della sostanza attiva: sotto questa intestazione vanno compresi il processo di fabbricazione, le informazioni sulle materie prime e sui materiali sussidiari, le misure specifiche sulle valutazioni di sicurezza per le EST e gli agenti avventizi, gli impianti e le attrezzature.
3. Caratterizzazione della sostanza attiva
4. Controllo di qualità della sostanza attiva
5. Standard e materiali di riferimento
6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva
7. Stabilità della sostanza attiva.

▼ **M2**

## c) Valutazione e certificazione

- Per i nuovi vaccini, contenenti un nuovo antigene, il richiedente deve presentare a un'autorità competente un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i *master file* dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene che fa parte del nuovo vaccino, se ancora non esistono *master file* per il singolo antigene di vaccino. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni *master file* di antigene di vaccino. In caso di valutazione positiva, essa rilascerà un certificato di conformità alla legislazione europea per ogni *master file* di antigene di vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.
  
- Le disposizioni del primo trattino si applicano anche a tutti i vaccini consistenti in una nuova combinazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di tali antigeni siano o meno parte di vaccini già autorizzati nella Comunità.
  
- Le modifiche al contenuto di un *master file* dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nella Comunità sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione comunitaria relativo al *master file* dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.
  
- In deroga alle disposizioni del primo, secondo e terzo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un *master file* dell'antigene del vaccino corrisponda solo ad un vaccino la cui autorizzazione all'immissione in commercio non è stata/non sarà rilasciata conformemente ad una procedura comunitaria, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura comunitaria, la valutazione scientifica e tecnica di tale *master file* dell'antigene del vaccino e delle sue successive modifiche viene eseguita dalla competente autorità nazionale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.
  
- In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, terrà conto della certificazione, ricertificazione o modifica del *master file* dell'antigene del vaccino relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

## 2. RADIOFARMACI E PRECURSORI

2.1. **Radiofarmaci**

Ai fini del presente capitolo, le domande ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, e dell'articolo 9 devono consistere in un dossier completo, che deve comprendere le specifiche precisazioni che seguono:

*Modulo 3*

- a) Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere radio-marcato dopo la fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formulazione destinata a portare o legare il radionuclide. La descrizione del metodo di fabbricazione del kit radiofarmaceutico conterrà informazioni sulla fabbricazione del kit e del suo trattamento finale che si raccomanda per produrre il medicinale radioattivo. Se opportuno, le necessarie specificazioni del radionuclide devono essere descritte conformemente alla monografia generale o alle monografie specifiche della farmacopea europea. Vanno inoltre specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della radio-marcatura e la struttura del composto radiomarcato.

**▼ M2**

Per i radionuclidi, vanno discusse le radiazioni nucleari coinvolte.

Nel caso di un generatore, per sostanze attive si intende tanto il radionuclide progenitore che il radionuclide discendente.

- b) Vanno fornite precisazioni sulla natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurezze, l'elemento portante, nonché l'uso e l'attività specifica.
- c) Le materie prime comprendono i materiali bersaglio di radiazioni.
- d) Vanno presentate considerazioni sulla purezza chimica/radiochimica e sulla sua relazione con la biodistribuzione.
- e) È necessario descrivere la purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e l'attività specifica.
- f) In caso di generatori occorre fornire particolari sulle prove dei radionuclidi progenitori e discendenti. In caso di eluiti generatori è necessario effettuare prove del radionuclide progenitore e degli altri componenti del sistema generatore.
- g) Il requisito di esprimere il contenuto di sostanze attive in termini di peso delle frazioni attive si applica solo ai kit radiofarmaceutici. Nel caso di radionuclidi la radioattività va espressa in Becquerel ad una determinata data e, se del caso, ora con riferimento al fuso orario. Va indicato il tipo di radiazione.
- h) Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficienza del prodotto dopo la radio-marcatura. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radio-chimica e radio-nuclidica del composto sottoposto a radio-marcatura. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari alla radio-marcatura.
- i) Vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radio-marcati. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

*Modulo 4*

È noto che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi si tratta di una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci; nella terapia si tratta invece di una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare le norme concernenti il medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. Le stime della dose di radiazione assorbita devono essere calcolate secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per una determinata via di somministrazione.

*Modulo 5*

Se possibile, occorre fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche, che altrimenti devono essere giustificate nelle rassegne relative alla parte clinica.

**2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radio-marcatura**

Nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura, si deve tendere essenzialmente a presentare informazioni sulle possibili conseguenze della scarsa efficienza della radio-marcatura o della dissociazione in vivo del coniugato radio-marcato, cioè sui problemi degli effetti prodotti sul paziente da radionuclidi liberi. È inoltre necessario presentare le pertinenti informazioni relative ai rischi professionali, cioè l'esposizione alle radiazioni del personale ospedaliero e dell'ambiente.

**▼ M2**

Occorre, se applicabile, fornire le seguenti informazioni:

*Modulo 3*

Le disposizioni del modulo 3 — definite alle precedenti lettere da a) a i) — si applicano, se applicabile, alla registrazione di precursori radiofarmaceutici.

*Modulo 4*

Quanto alla tossicità per somministrazione unica o per somministrazioni ripetute, salvo giustificati motivi, devono essere presentati i risultati degli studi eseguiti in conformità dei principi delle buone prassi di laboratorio di cui alle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE del Consiglio.

In questo caso specifico non sono ritenuti utili gli studi di mutagenicità sul radionuclide.

Vanno presentate le informazioni concernenti la tossicità chimica e la disposizione del pertinente nuclide «freddo».

*Modulo 5*

Le informazioni cliniche derivanti da studi clinici relativi al precursore stesso non sono considerate significative nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura.

Vanno tuttavia presentate eventuali informazioni che dimostrino l'utilità clinica dei precursori radiofarmaceutici se collegati alle pertinenti molecole portanti.

**3. MEDICINALI OMEOPATICI**

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione dei moduli 3 e 4 ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 1, n. 5.

*Modulo 3*

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 15 nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

**a) Terminologia**

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato membro.

**b) Controllo delle materie prime**

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato comprese i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale di partenza.



**▼ M2**

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenute nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

**c) Controlli del medicinale finito**

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

**d) Prove di stabilità**

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

*Modulo 4*

Le disposizioni del modulo 4 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, con le seguenti precisazioni.

Ogni informazione mancante va giustificata: p. es. occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

**4. MEDICINALI A BASE DI ERBE**

Nel caso di domande per i medicinali a base di erbe occorre presentare un dossier completo, nel quale devono essere incluse le seguenti precisazioni.

*Modulo 3*

Le disposizioni del modulo 3, compresa la rispondenza alla/e monografia/e della Farmacopea europea, si applicano all'autorizzazione dei medicinali a base di erbe. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

**▼ M2**

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali a base di erbe:

(1) Sostanze e preparati a base di erbe

Ai fini del presente allegato, i termini «sostanze e preparati a base di erbe» sono equivalenti ai termini «farmaci a base di erbe» definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della sostanza a base di erbe, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparato a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione del preparato a base di erbe, la quota di sostanza a base di erbe nel preparato, il/i solvente/i di estrazione, gli altri nomi (sinonimi riportati in altre farmacopee) e il codice di laboratorio.

Per documentare la sezione sulla struttura della/e sostanze od eventualmente del/i preparato/i erbaceo/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa), nonché di altro/i componente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione/raccolta e alle prove della sostanza a base di erbe, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante del preparato a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione e alle prove del preparato a base di erbe, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato la produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine della pianta medicinale e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione del preparato a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato il processo di fabbricazione del preparato a base di erbe, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione.

Quanto allo sviluppo del processo di fabbricazione, ove possibile occorre fornire un breve riassunto dello sviluppo della/e sostanza/e e del/i preparato/i a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

▼ M2

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri della sostanza a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri del preparato a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specificazioni della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alle analisi dei lotti, occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi dei lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle per le sostanze della farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la motivazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sulle norme o materie di riferimento utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe.

Se la sostanza o il medicinale a base di erbe è oggetto di una monografia, il richiedente può domandare un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali.

## (2) Medicinali a base di erbe

Quanto allo sviluppo della formula, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto, e il medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

## 5. MEDICINALI ORFANI

— Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile applicare le disposizioni generali di cui alla parte II, modulo 6 (circostanze eccezionali). Il richiedente spiegherà poi nei riassunti clinici e non le ragioni per cui non è possibile fornire informazioni complete e spiegherà l'equilibrio tra rischi e vantaggi del medicinale orfano interessato.

— Se il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano si appella ai requisiti di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a, punto ii e alla parte II, paragrafo 1 del presente allegato (impiego medico ben noto) l'uso sistematico e documentato della sostanza interessata può riferirsi — a titolo derogatorio — all'uso di tale sostanza ai sensi di quanto disposto dall'articolo 5 della presente direttiva.

▼ **M9**

## PARTE IV

**MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE**

## 1. INTRODUZIONE

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per terapie avanzate, di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007, devono attenersi ai requisiti di formato (moduli 1, 2, 3, 4 e 5) contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i requisiti tecnici relativi ai moduli 3, 4 e 5 per i medicinali di origine biologica, descritti nella parte I del presente allegato. I requisiti specifici per i medicinali per terapie avanzate di cui alle sezioni 3, 4 e 5 della presente parte illustrano le modalità di applicazione dei requisiti della parte I a tali medicinali. Inoltre, se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

Data la natura specifica dei medicinali per terapie avanzate, può essere applicato un approccio basato sul rischio per determinare il volume dei dati sulla qualità e dei dati non clinici e clinici da includere nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, conformemente agli orientamenti scientifici relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali di cui al punto 4 dell'introduzione dal titolo «Introduzione e principi generali».

L'analisi dei rischi può riguardare l'intero sviluppo. I fattori di rischio che possono essere considerati comprendono: l'origine delle cellule (autologhe, allogene, xenogene), la capacità di proliferare e/o differenziarsi e indurre una risposta immunitaria, il livello di manipolazione cellulare, la combinazione delle cellule con molecole bioattive o materiali strutturali, la natura dei medicinali di terapia genica, la capacità di replicazione dei virus o microrganismi per uso in vivo, il livello di integrazione delle sequenze di acidi nucleici o dei geni nel genoma, la funzionalità a lungo termine, il rischio di oncogenicità e le modalità di somministrazione o uso.

Nell'analisi dei rischi è possibile considerare anche, ove pertinenti e disponibili, i dati non clinici e clinici e l'esperienza con altri medicinali correlati per terapie avanzate.

Qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato deve essere scientificamente giustificato nel modulo 2 del dossier di domanda. L'analisi dei rischi sopra descritta, ove applicata, deve inoltre essere inclusa e descritta nel modulo 2. In tal caso, vanno esaminate la metodologia seguita, la natura dei rischi identificati e le implicazioni dell'approccio basato sul rischio per il programma di sviluppo e valutazione; occorre descrivere anche qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato derivante dall'analisi dei rischi.

## 2. DEFINIZIONI

Ai fini del presente allegato, oltre alle definizioni di cui al regolamento (CE) n. 1394/2007, si applicano le definizioni di cui alle sezioni 2.1 e 2.2.

2.1. **Medicinale di terapia genica**

Per medicinale di terapia genica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;

**▼ M9**

- b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

I medicinali di terapia genica non comprendono i vaccini contro le malattie infettive.

## 2.2. **Medicinale di terapia cellulare somatica**

Per medicinale di terapia cellulare somatica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;
- b) è presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.

Ai fini della lettera a), le manipolazioni elencate in particolare nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007 non sono da considerare manipolazioni rilevanti.

## 3. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 3

### 3.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

È necessario fornire una descrizione del sistema di tracciabilità che il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio intende istituire e gestire al fine di garantire la tracciabilità del singolo prodotto, delle materie prime e dei materiali sussidiari in esso contenuti, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule o i tessuti, attraverso le fasi di approvvigionamento, fabbricazione, imballaggio, magazzino, trasporto, fino alla consegna all'ospedale, all'istituto o all'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato.

Il sistema di tracciabilità deve essere complementare e compatibile con le prescrizioni di cui alla direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(1)</sup>, relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche, e alla direttiva 2002/98/CE, relativamente alle cellule ematiche di origine umana.

### 3.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

#### 3.2.1. *Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime*

##### 3.2.1.1. **Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati**

Il medicinale finito consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati formulati nel loro contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

<sup>(1)</sup> GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48.

▼ **M9**

La sostanza attiva consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati.

3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate

Il medicinale finito consiste di cellule geneticamente modificate formulate nel contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

La sostanza attiva consiste di cellule geneticamente modificate da uno dei prodotti precedentemente descritti alla sezione 3.2.1.1.

3.2.1.3. Nel caso di prodotti che consistono di virus o vettori virali, le materie prime devono essere i componenti da cui è ottenuto il vettore virale, cioè il virus primario/la semenza del vettore virale o i plasmidi usati per la transfezione delle cellule di packaging, e la banca cellulare primaria (*master cell bank*) della linea cellulare di packaging.

3.2.1.4. Nel caso di prodotti che consistono di plasmidi, vettori non virali e microrganismi geneticamente modificati diversi dai virus o dai vettori virali, le materie prime devono essere i componenti usati per generare la cellula produttrice (il plasmide), i batteri ospite e la banca cellulare primaria delle cellule microbiche ricombinanti.

3.2.1.5. Nel caso di cellule geneticamente modificate, le materie prime devono essere i componenti usati per ottenere le cellule geneticamente modificate, cioè le materie prime per la produzione del vettore, il vettore e le cellule animali o umane. I principi delle buone prassi di fabbricazione si applicano dal sistema di banca cellulare usato per produrre il vettore in poi.

3.2.2. *Requisiti specifici*

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

- a) Occorre presentare informazioni concernenti tutte le materie prime usate per la fabbricazione della sostanza attiva, compresi i prodotti necessari alla modificazione genetica delle cellule umane o animali nonché, se del caso, alla successiva coltura e conservazione delle cellule geneticamente modificate, prendendo in considerazione la possibile assenza di fasi di purificazione.
- b) Per i prodotti contenenti un microrganismo o un virus è necessario fornire dati relativi alla modificazione genetica, all'analisi di sequenza, all'attenuazione della virulenza, al tropismo per tipi specifici di cellule e tessuti, alla dipendenza del microrganismo o del virus dal ciclo cellulare, alla patogenicità e alle caratteristiche del ceppo parentale.
- c) Nelle sezioni pertinenti del dossier vanno descritte le impurità relative al processo e quelle relative al prodotto, in particolare i contaminanti virali competenti per la replicazione (*Replication Competent Virus*) se il vettore è destinato a essere non competente per la replicazione.
- d) Si deve assicurare la quantificazione delle differenti forme di plasmidi durante tutta la durata di validità del prodotto.
- e) Per le cellule geneticamente modificate, occorre effettuare prove per verificare le caratteristiche delle cellule precedentemente e successivamente alla modificazione genetica nonché prima e dopo ogni successiva procedura di congelamento o conservazione.

Per le cellule geneticamente modificate, oltre ai requisiti specifici per i medicinali di terapia genica, si applicano i requisiti qualitativi per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale (cfr. sezione 3.3).

▼ **M9****3.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale****3.3.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime**

Il medicinale finito consiste della sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario per l'uso medico previsto e nella sua combinazione finale per i medicinali per terapie avanzate combinate.

La sostanza attiva è composta di cellule e/o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale.

Sostanze supplementari (ad esempio supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole e/o altri componenti) combinate con le cellule manipolate di cui formano parte integrante si considerano materie prime, anche se non di origine biologica.

I materiali usati nella fabbricazione della sostanza attiva (ad esempio terreni di coltura, fattori di crescita) non destinati a costituire parte della medesima sono considerati materiali sussidiari.

**3.3.2. Requisiti specifici**

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

**3.3.2.1. Materie prime**

- a) Vanno fornite informazioni sintetiche relative alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo, conformemente alla direttiva 2004/23/CE, delle cellule e dei tessuti umani impiegati come materie prime. Nel caso dell'impiego di tessuti o cellule malati (ad esempio tessuti tumorali) come materie prime, ne va giustificato l'uso.
- b) Se si riuniscono popolazioni di cellule allogeniche, occorre descrivere le strategie di pooling e le misure per garantire la tracciabilità.
- c) La potenziale variabilità introdotta tramite le cellule e i tessuti umani o animali va esaminata nel quadro della convalida del processo di fabbricazione, della caratterizzazione della sostanza attiva e del prodotto finito, dello sviluppo dei dosaggi, della definizione delle specifiche e della stabilità.
- d) Per i prodotti cellulari xenogenici, vanno fornite informazioni sull'origine degli animali (tra cui provenienza geografica, tipo di allevamento ed età), sui criteri specifici di accettabilità, sulle misure atte a prevenire e monitorare le infezioni negli animali fonte/donatori, sulle prove condotte sugli animali per verificare la presenza di agenti infettivi, compresi i microrganismi e i virus trasmessi verticalmente, nonché le prove dell'adeguatezza delle strutture riservate agli animali.
- e) Per i prodotti cellulari derivati da animali geneticamente modificati, vanno descritte le specifiche caratteristiche delle cellule relative alla modificazione genetica. Va fornita una descrizione dettagliata del metodo di creazione e di caratterizzazione dell'animale transgenico.
- f) Per la modificazione genetica delle cellule, si applicano i requisiti tecnici di cui alla sezione 3.2.
- g) Occorre descrivere e giustificare il protocollo delle prove effettuate su ogni altra sostanza supplementare (supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole o altri componenti) che viene associata a cellule prodotte dall'ingegneria cellulare di cui costituisce parte integrante.

**▼ M9**

- h) Per supporti, matrici e dispositivi che rientrano nella definizione di dispositivo medico o di dispositivo medico impiantabile attivo, vanno fornite le informazioni di cui alla sezione 3.4 per la valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate.

**3.3.2.2. Processo di fabbricazione**

- a) Il processo di fabbricazione deve essere convalidato per garantire la corrispondenza dei lotti e dei processi, l'integrità funzionale delle cellule durante la fabbricazione e il trasporto, fino al momento dell'applicazione o della somministrazione, nonché il corretto stato di differenziazione.
- b) Se la coltura delle cellule avviene direttamente in o su una matrice, un supporto o un dispositivo, vanno fornite informazioni sulla convalida del processo di coltura cellulare per quanto concerne la crescita cellulare, la funzione e l'integrità dell'associazione.

**3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione**

- a) Vanno comunicate le informazioni relative alla caratterizzazione della popolazione cellulare o della miscela cellulare in termini di identità, purezza (ad esempio la presenza di agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), vitalità, potenza, cariologia, tumorigenicità e adeguatezza per l'uso medicinale previsto. Occorre dimostrare la stabilità genetica delle cellule.
- b) Si forniscono informazioni qualitative e, ove possibile, quantitative relative alle impurità legate al prodotto e al processo nonché relative a qualsiasi materiale in grado di dar luogo a prodotti di degradazione. Il livello di impurità determinato va giustificato.
- c) Se determinate prove ai fini del rilascio non possono essere effettuate sulla sostanza attiva o sul prodotto finito ma soltanto sugli intermedi principali e/o come controlli in corso di fabbricazione, vanno indicate le relative giustificazioni.
- d) Se sono presenti molecole biologicamente attive (quali fattori di crescita, citochine) come componenti del prodotto cellulare, vanno caratterizzati l'impatto e l'interazione che esse hanno con altri componenti della sostanza attiva.
- e) Se una struttura tridimensionale è parte della funzione prevista, lo stato di differenziazione, l'organizzazione strutturale e funzionale delle cellule e, se del caso, la matrice extracellulare generata rientrano nella caratterizzazione di tali prodotti cellulari. Ove necessario, studi non clinici completano la caratterizzazione fisico-chimica.

**3.3.2.4. Eccipienti**

Per gli eccipienti impiegati nei medicinali a base di cellule o tessuti (ad esempio i componenti del terreno di trasporto), si applicano i requisiti per i nuovi eccipienti di cui alla parte I del presente allegato, a meno che non esistano dati relativi alle interazioni tra le cellule o i tessuti e gli eccipienti.

**3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto**

La descrizione del programma di sviluppo del prodotto deve comprendere la scelta dei materiali e dei processi. In particolare, va analizzata l'integrità della popolazione cellulare nella formulazione finale.

**3.3.2.6. Materiali di riferimento**

Uno standard di riferimento, attinente e specifico per la sostanza attiva e/o il prodotto finito, va documentato e caratterizzato.



▼ **M9****3.4. Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi****3.4.1. *Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007***

Va fornita una descrizione delle caratteristiche fisiche e dell'azione esplicata dal prodotto e una descrizione dei metodi di progettazione del prodotto.

Vanno descritte l'interazione e la compatibilità tra geni, cellule e/o tessuti e i componenti strutturali.

**3.4.2. *Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007***

Per la parte cellulare o tessutale del medicinale per terapie avanzate combinate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale di cui alla sezione 3.3; in caso di cellule geneticamente modificate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia genica di cui alla sezione 3.2.

Il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo può costituire parte integrante della sostanza attiva. Se il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo è associato alle cellule al momento della fabbricazione, dell'applicazione o della somministrazione del prodotto finito, esso si considera parte integrante del prodotto finito.

Vanno fornite informazioni relative al dispositivo medico o al dispositivo medico impiantabile attivo (il quale costituisce parte integrante della sostanza attiva o del prodotto finito) pertinenti ai fini della valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate. Tali informazioni comprendono quanto segue:

- a) informazioni sulla scelta e sulla funzione prevista del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile nonché una dimostrazione della compatibilità del dispositivo con altri componenti del prodotto;
- b) prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico ai requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE del Consiglio <sup>(1)</sup> oppure prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico impiantabile attivo ai requisiti essenziali di cui all'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE del Consiglio <sup>(2)</sup>;
- c) se del caso, prove della conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile ai requisiti relativi all'EST/ESB di cui alla direttiva 2003/32/CE della Commissione <sup>(3)</sup>;
- d) se disponibili, i risultati di qualsiasi valutazione della parte costituita dal dispositivo medico o dal dispositivo medico impiantabile attivo effettuata da un organismo notificato conformemente alla direttiva 93/42/CEE o alla direttiva 90/385/CEE.

L'organismo notificato che ha effettuato la valutazione di cui alla lettera d) della presente sezione presenta, su richiesta dell'autorità competente che valuta la domanda, le informazioni relative ai risultati della valutazione a norma della direttiva 93/42/CEE o della direttiva 90/385/CEE. Con ciò si intendono tra l'altro le informazioni e i documenti contenuti nella domanda di valutazione della conformità in questione, se necessari ai fini della valutazione complessiva del medicinale per terapie avanzate combinate.

<sup>(1)</sup> GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17.

<sup>(3)</sup> GU L 105 del 26.4.2003, pag. 18.

**▼ M9****4. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 4****4.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

I requisiti di cui alla parte I, modulo 4 del presente allegato relativi alle prove farmacologiche e tossicologiche dei medicinali possono non essere sempre appropriati a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei medicinali per terapie avanzate. I requisiti tecnici di cui alle sezioni 4.1, 4.2 e 4.3 indicano le modalità di applicazione dei requisiti di cui alla parte I del presente allegato ai medicinali per terapie avanzate. Se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

La motivazione dello sviluppo non clinico e i criteri applicati per la scelta delle specie e dei modelli pertinenti (in vitro o in vivo) vanno presentati e giustificati nella rassegna non clinica. I modelli animali scelti possono comprendere animali immunodeficienti, knockout, umanizzati o transgenici. Va preso in considerazione l'impiego di modelli omologhi (ad esempio cellule di topo analizzate nello stesso) o modelli che mimano una malattia, in particolare per gli studi di immunogenicità e immunotossicità.

Oltre all'ottemperanza ai requisiti di cui alla parte I, vanno garantiti la sicurezza, l'idoneità e la biocompatibilità di tutti i componenti strutturali (quali matrici, supporti e dispositivi) e di ogni sostanza supplementare (quali prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali e sostanze chimiche) presenti nel prodotto finito. Si devono tenere in considerazione le relative proprietà fisiche, meccaniche, chimiche e biologiche.

**4.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

Al fine di definire le dimensioni e la tipologia degli studi non clinici necessari a determinare il livello appropriato dei dati sulla sicurezza non clinica, si deve tenere conto della progettazione e del tipo di medicinale di terapia genica.

**4.2.1. Farmacologia**

a) Vanno condotti studi in vitro o in vivo delle azioni connesse all'uso terapeutico proposto (studi farmacodinamici della prova del concetto, vale a dire della «*proof of concept*») impiegando modelli nelle specie animali appropriate al fine di dimostrare che la sequenza di acido nucleico raggiunge l'obiettivo designato (cellule o organo bersaglio) ed espleta la funzione prevista (livello di espressione e attività funzionale). Negli studi clinici si indicano la durata della funzione della sequenza di acido nucleico e il regime posologico proposto.

b) Selettività del bersaglio: quando un medicinale di terapia genica è destinato ad avere una funzionalità selettiva o limitata al bersaglio, vanno condotti studi volti a confermare la specificità e la durata della funzionalità e dell'attività nei tessuti e nelle cellule bersaglio.

**4.2.2. Farmacocinetica**

a) Gli studi di biodistribuzione comprendono ricerche sulla persistenza, sulla clearance e sulla mobilizzazione. Gli studi di biodistribuzione valutano inoltre il rischio di trasmissione nella linea germinale.

b) Si effettuano studi sulla disseminazione e sul rischio di trasmissione a terzi nell'ambito della valutazione del rischio ambientale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

**▼ M9**4.2.3. *Tossicologia*

- a) Si valuta la tossicità del medicinale di terapia genica come prodotto finito. Inoltre, a seconda della tipologia di prodotto, va considerata la possibilità di effettuare singole prove sulla sostanza attiva e sugli eccipienti; va valutato l'effetto in vivo di prodotti legati a una sequenza espressa di acido nucleico non destinati alla funzione fisiologica.
- b) Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica possono essere combinati a studi farmacocinetici e farmacologici di sicurezza, ad esempio per valutare la persistenza.
- c) Si effettuano studi di tossicità per somministrazione ripetuta se si prevede una somministrazione multipla all'uomo. La modalità e il programma di somministrazione devono riflettere precisamente il dosaggio clinico previsto. Nei casi in cui la somministrazione unica può portare a una funzionalità prolungata della sequenza di acido nucleico nell'uomo, va presa in considerazione la possibilità di effettuare studi di tossicità ripetuta. La durata degli studi può essere maggiore rispetto a normali studi di tossicità, a seconda della persistenza del medicinale di terapia genica e dei potenziali rischi previsti. Va fornita una giustificazione della durata dello studio.
- d) Si effettuano studi sulla genotossicità. Tuttavia, normali studi di genotossicità devono essere condotti solo se necessari per valutare un'impurità specifica o un componente del sistema di trasmissione.
- e) Si effettuano studi di cancerogenicità. Non sono richiesti normali studi di cancerogenicità nei roditori per tutto l'arco della vita. Tuttavia, a seconda del tipo di prodotto, si valuta il potenziale tumorigenico con adeguati modelli in vitro/in vivo.
- f) Tossicità riproduttiva e sullo sviluppo. Si effettuano studi relativi agli effetti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva in generale. Si conducono studi di tossicità embrio-fetale e perinatale e studi sulla trasmissione nella linea germinale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.
- g) Ulteriori studi di tossicità
  - Studi di integrazione: si effettuano studi di integrazione per ogni medicinale di terapia genica a meno che non esista una giustificazione scientifica per l'esclusione di tali studi, ad esempio se le sequenze di acido nucleico non entrano nel nucleo cellulare. Quanto ai medicinali di terapia genica per i quali non si prevede una capacità di integrazione, si effettuano studi di integrazione se i dati relativi alla biodistribuzione indicano un rischio di trasmissione nella linea germinale.
  - Immunogenicità e immunotossicità: si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.

4.3. **Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale**4.3.1. *Farmacologia*

- a) Gli studi farmacologici primari sono finalizzati a documentare la *proof of concept*. Si effettuano studi sull'interazione dei prodotti cellulari con il tessuto circostante.
- b) Si determina la quantità di prodotto necessaria a ottenere l'effetto desiderato/la dose efficace nonché, a seconda del tipo di prodotto, la frequenza di somministrazione.

▼ **M9**

- c) Si effettuano studi farmacologici secondari al fine di valutare potenziali effetti fisiologici non collegati all'effetto terapeutico desiderato del medicinale di terapia cellulare somatica, del prodotto di ingegneria tissutale oppure delle sostanze supplementari, poiché potrebbe verificarsi la secrezione di molecole biologicamente attive diverse dalle proteine di interesse o queste ultime potrebbero avere siti bersaglio indesiderati.

4.3.2. *Farmacocinetica*

- a) Non sono richiesti studi farmacocinetici convenzionali per analizzare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. Tuttavia, vanno analizzati parametri quali vitalità, sopravvivenza, distribuzione, crescita, differenziazione e migrazione, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.
- b) Per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale che producono biomolecole attive a livello sistemico, si effettuano studi di distribuzione, durata e livello di espressione di tali molecole.

4.3.3. *Tossicologia*

- a) Occorre valutare la tossicità del prodotto finito. Va presa in considerazione la possibilità di effettuare singole prove sulle sostanze attive, sugli eccipienti, sulle sostanze supplementari e su tutte le impurità correlate al processo.
- b) La durata delle osservazioni può essere maggiore rispetto ai normali studi di tossicità e deve prendere in considerazione la durata di vita attesa del medicinale insieme al suo profilo farmacodinamico e farmacocinetico. Va fornita una giustificazione della durata delle osservazioni.
- c) Non sono richiesti studi convenzionali di cancerogenicità e genotossicità, salvo per quanto riguarda il potenziale tumorigenico del prodotto.
- d) Si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.
- e) Nel caso di prodotti cellulari contenenti cellule animali, si valutano le specifiche questioni di sicurezza a essi associate, quali la trasmissione di agenti patogeni xenogenici all'uomo.

## 5. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 5

5.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

5.1.1. I requisiti specifici indicati nella presente sezione della parte IV rappresentano requisiti supplementari a quelli stabiliti nel modulo 5 della parte I del presente allegato.

5.1.2. Se l'impiego clinico di medicinali per terapie avanzate richiede una terapia concomitante specifica e procedure chirurgiche, va studiata e descritta la procedura terapeutica nel suo complesso. Vanno fornite informazioni relative alla standardizzazione e all'ottimizzazione di tali procedure durante lo sviluppo clinico.

Se i dispositivi medici usati durante le procedure chirurgiche per l'applicazione, l'impianto o la somministrazione del medicinale per terapie avanzate possono avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza del prodotto per terapie avanzate, vanno fornite informazioni relative a tali dispositivi.

Si definiscono le competenze specifiche necessarie a effettuare l'applicazione, l'impianto, la somministrazione o le attività di follow-up. Se necessario, si fornisce il piano di formazione degli operatori sanitari in merito alle procedure d'uso, applicazione, impianto o somministrazione di tali prodotti.

**▼ M9**

- 5.1.3. Poiché, a causa della natura dei medicinali per terapie avanzate, il loro processo di fabbricazione può cambiare durante lo sviluppo clinico, può essere necessario effettuare studi supplementari per dimostrare la comparabilità.
- 5.1.4. Durante lo sviluppo clinico, si valutano i rischi emersi derivati da potenziali agenti infettivi o dall'uso di materiale di origine animale nonché i provvedimenti presi per ridurre tali rischi.
- 5.1.5. Studi di determinazione dei dosaggi definiscono il dosaggio e il programma di impiego.
- 5.1.6. L'efficacia delle indicazioni proposte va supportata da risultati pertinenti di studi clinici su end point clinicamente significativi rispetto all'impiego previsto. In determinate condizioni cliniche, possono essere richieste prove dell'efficacia a lungo termine. Si indica la strategia applicata per la valutazione dell'efficacia a lungo termine.
- 5.1.7. Il piano di gestione del rischio deve comprendere una strategia per garantire un follow-up a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia.
- 5.1.8. Per i medicinali per terapie avanzate combinate, gli studi di efficacia e sicurezza sono progettati e realizzati considerando il prodotto combinato nel suo complesso.

**5.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica****5.2.1. Studi di farmacocinetica nell'uomo**

Gli studi di farmacocinetica nell'uomo comprendono i seguenti aspetti:

- a) studi di disseminazione per valutare l'escrezione dei medicinali di terapia genica;
- b) studi di biodistribuzione;
- c) studi farmacocinetici del medicinale e delle frazioni di espressione genica (ad esempio proteine espresse o firme genomiche).

**5.2.2. Studi di farmacodinamica nell'uomo**

Gli studi di farmacodinamica nell'uomo valutano l'espressione e la funzione della sequenza di acido nucleico successivamente alla somministrazione del medicinale di terapia genica.

**5.2.3. Studi sulla sicurezza**

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

- a) la comparsa del vettore competente per la replicazione;
- b) la comparsa di nuovi ceppi;
- c) la ricombinazione delle sequenze genomiche esistenti;
- d) la proliferazione neoplastica dovuta a mutagenicità inserzionale.

**5.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica****5.3.1. Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite**

Per i medicinali di terapia cellulare somatica la cui modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite, ove possibile si esamina il profilo farmacocinetico (in particolare la distribuzione, la durata e il livello di espressione) di tali molecole.

**▼ M9****5.3.2. *Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica***

La biodistribuzione, la persistenza e l'attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica vanno presi in considerazione durante lo sviluppo clinico.

**5.3.3. *Studi sulla sicurezza***

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

- a) la distribuzione e l'attecchimento successivi alla somministrazione;
- b) l'attecchimento ectopico;
- c) la trasformazione oncogenica e la fedeltà delle linee cellulari/tessutali.

**5.4. **Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tissutale******5.4.1. *Studi farmacocinetici***

Qualora studi farmacocinetici convenzionali non siano pertinenti per i prodotti di ingegneria tissutale, durante lo sviluppo clinico si valutano la biodistribuzione, la persistenza e la degradazione dei componenti dei prodotti di ingegneria tissutale.

**5.4.2. *Studi farmacodinamici***

Gli studi farmacodinamici sono progettati e concepiti appositamente in funzione delle specificità dei prodotti di ingegneria tissutale. Vanno documentate la *proof of concept* e la cinetica del prodotto per ottenere la rigenerazione, la riparazione o la sostituzione previste. Vanno presi in considerazione adeguati marcatori farmacodinamici, relativi alle funzioni e alla struttura previste.

**5.4.3. *Studi sulla sicurezza***

Si applica la sezione 5.3.3.

*ALLEGATO II*

## PARTE A

**Direttive abrogate e modificazioni successive (articolo 128)**

- Direttiva 65/65/CEE del Consiglio (GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65)
- Direttiva 66/454/CEE del Consiglio (GU 144 del 5.8.1966, pag. 2658/66)
- Direttiva 75/319/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13)
- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio (GU L 332 del 28.11.1983, pag. 1)
- Direttiva 87/21/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 36)
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 11)
- Direttiva 92/27/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8)
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22)
- Direttiva 75/318/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1)
- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio
- Direttiva 87/19/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 31)
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio
- Direttiva 91/507/CEE della Commissione (GU L 270 del 26.9.1991, pag. 32)
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio
- Direttiva 1999/82/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 7)
- Direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9)
- Direttiva 75/319/CEE del Consiglio
- Direttiva 78/420/CEE del Consiglio (GU L 123 dell'11.5.1978, pag. 26)
- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio
- Direttiva 92/27/CEE del Consiglio
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio
- Direttiva 2000/38/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 28)
- Direttiva 89/342/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14)
- Direttiva 89/343/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16)
- Direttiva 89/381/CEE del Consiglio (GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44)
- Direttiva 92/25/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1)
- Direttiva 92/26/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5)
- Direttiva 92/27/CEE del Consiglio
- Direttiva 92/28/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13)
- Direttiva 92/73/CEE del Consiglio (GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8)



## PARTE B

## Elenco dei termini di attuazione (articolo 128)

Direttiva	Termine di attuazione
Direttiva 65/65/CEE	31 dicembre 1966
Direttiva 66/454/CEE	—
Direttiva 75/318/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 75/319/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 78/420/CEE	—
Direttiva 83/570/CEE	31 ottobre 1985
Direttiva 87/19/CEE	1° luglio 1987
Direttiva 87/21/CEE	1° luglio 1987 1° gennaio 1992 <sup>(1)</sup>
Direttiva 89/341/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/342/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/343/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/381/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 91/507/CEE	1° gennaio 1992 <sup>(2)</sup> 1° gennaio 1995 <sup>(3)</sup>
Direttiva 92/25/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/26/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/27/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/28/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/73/CEE	31 dicembre 1993
Direttiva 93/39/CEE	1° gennaio 1995 <sup>(4)</sup> 1° gennaio 1998 <sup>(5)</sup>
Direttiva 1999/82/CE	1° gennaio 2000
Direttiva 1999/83/CE	1° marzo 2000
Direttiva 2000/38/CE	5 dicembre 2001

<sup>(1)</sup> Termine relativo alla Grecia, alla Spagna ed al Portogallo.

<sup>(2)</sup> Eccezion fatta per la sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.

<sup>(3)</sup> Termine relativo alla sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.

<sup>(4)</sup> Eccezion fatta per l'articolo 1, punto 6.

<sup>(5)</sup> Termine relativo all'articolo 1, punto 7.



## ALLEGATO III

## TAVOLA DI CONCORDANZA

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1, punti da 1 a 3	art. 1, punti da 1 a 3										
art. 1, punto 4			allegato	art. 1, par. 1 e 2							
art. 1, punto 5											art. 1
art. 1, punti da 6 a 9					art. 1, par. 2						
art. 1, punto 10						art. 1, par. 1					
art. 1, punti da 11 a 16			art. 29 ter, 1° comma								
art. 1, punti 17 e 18							art. 1, par. 2				
art. 1, punto 19								art. 1, par. 2, seconda frase			
art. 1, punti da 20 a 26									art. 1, par. 2		
art. 1, punto 27			art. 8, 1° comma								
art. 1, punto 28			art. 10, par. 1								

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 2	art. 2, par. 1										
art. 3, punti 1 e 2	art. 1, punti 4 e 5 e art. 2, par. 3, 1° trattino										
art. 3, punti 3 e 4	art. 2, par. 3, 2° e 3° trattino										
art. 5, punto 5					art. 1, par. 1						
art. 3, punto 6						art. 1, par. 2					
art. 4, par. 1					art. 1, par. 3						
art. 4, par. 2						art. 1, par. 3					
art. 4, par. 3	art. 3, 2° comma										
art. 4, par. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, par. 4										
art. 6, par. 1	art. 3, 1° comma										
art. 6, par. 2					art. 2, 1° frase						

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 7					art. 2, 2° frase						
art. 8, par. 1 e 2	art. 4, 1° e 2° comma										
art. 8, par. 3, da a) a e)	art. 4, 3° comma, punti da 1 a 5	art. 1, 1° comma									
art. 8, par. 3, da f) a i)	art. 4, 3° comma, punti da 6 ad 8.1										
art. 8, par. 3, da j) a l)	art. 4, 3° comma, punti da 9 ad 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, par. 1	art. 4, 3° comma, punto 8.2										
art. 10, par. 2		art. 1, 2° comma									
art. 11, punti da 1 a 5.3	art. 4 <i>bis</i> , punti da 1 a 5.3										
art. 11, punto 5.4.	art. 4 <i>bis</i> , punti da 1 a 5.4.			art. 3							

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 11, punti da 5.5. a 6.4.	art. 4 <i>bis</i> , punti da 5.5. a 6.4.										
art. 11, punto 6.5.	art. 4 <i>bis</i> , punto 6.6.										
art. 11, punto 7	art. 4 <i>bis</i> , punto 6.5.										
art. 11, punti 8 e 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								
art. 12, par. 2 e 3			art. 2								
art. 13											art. 6, par. 1 e 2
art. 14, par. 1 e 2											art. 7, parr. 1 e 4
art. 14, par. 3											art. 4, 2° comma
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 <i>bis</i>										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 <i>bis</i>										
art. 24	art. 10, par. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, par. 1			art. 9, par. 3								
art. 28, par. 2			art. 9, par. 1								
art. 28, par. 3			art. 9, par. 2								
art. 28, par. 4			art. 9, par. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, par. 1								
art. 34			art. 14, par. da 2 a 4								
art. 35			art. 15								

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 36			art. 15 <i>bis</i>								
art. 37			art. 15 <i>ter</i>								
art. 38			art. 15 <i>quater</i>								
art. 39			art. 14, par. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, par. 1								
art. 44			art. 20, par. 2								
art. 45			art. 20, par. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 <i>bis</i>								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, par. 1 e 2			art. 22, par. 1								
art. 51, par. 3			art. 22, par. 3								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 54									art. 2, par 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, par. 1		
art. 57									art. 5, par. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, par. 1 e 2		
art. 60									art. 5, par. 1, e art. 9		
art. 61									art. 10, par. 1 e 4		
art. 62									art. 2, par. 2, e art. 7, par. 3		
art. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 64									art. 11, par. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, par. 1						
art. 68											art. 2, par. 2
art. 69											art. 7, par. 2 e 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, par. 1			
art. 74								art. 5, par. 2			
art. 75								art. 6, par. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, par. 1				
art. 79							art. 5				



## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, par. 3 e 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, par. da 1 a 6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, par. da 1 a 4										art. 12, par. 1 e 2	

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 97, par. 5										art. 12, par. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, par. 3
art. 101			art. 29 sexies								
art. 102			art. 29 bis								
art. 103			art. 29 quater								
art. 104			art. 29 quin- quies								
art. 105			art. 29 septies								
art. 106, par. 1			art. 29 octies								
art. 106, par. 2			art. 29 ter, 2° comma								
art. 107			art. 29 nonies								
art. 108			art. 29 decies								
art. 109						art. 3, punti 1, 2 e 3					
art. 110						art. 3, punto 4					

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 111, par. 1			art. 26, 1° e 2° comma								
art. 111, par. 2				art. 4, par. 1							
art. 111, par. 3			art. 26, 3° comma								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, par. 2		art. 4, par. 2					
art. 114, par. 1				art. 4, par. 3							
art. 114, par. 2						art. 4, par. 3					
art. 115						art. 4, par. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, 1° comma
art. 120		art. 2 bis, 1° comma									
art. 121		art. 2 ter	art. 37 bis								

## ▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, par. 2		art. 11, par. 2	art. 11, par. 3	
art. 126, 1° comma	art. 21										
art. 126, 2° comma			art. 32								
art. 127			art. 28 <i>bis</i>								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato I		allegato									
allegato II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—