

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

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale ⁽¹⁾,

deliberando in conformità con la procedura prevista all'articolo 251 del trattato ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ⁽³⁾, la direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali ⁽⁴⁾, la seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ⁽⁵⁾, la direttiva 89/342/CEE del Consiglio, del 3 maggio 1989, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i medicinali immunologici costituiti da vaccini, tossine, sieri o allergeni ⁽⁶⁾, la direttiva 89/343/CEE del Consiglio, del 3 maggio 1989, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci ⁽⁷⁾, la direttiva 89/381/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1989, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali e che fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani ⁽⁸⁾, la direttiva 92/25/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, riguar-

dante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano ⁽⁹⁾, la direttiva 92/26/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente la classificazione in materia di fornitura dei medicinali per uso umano ⁽¹⁰⁾, la direttiva 92/27/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente l'etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano ⁽¹¹⁾, la direttiva 92/28/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano ⁽¹²⁾ e la direttiva 92/73/CEE del Consiglio, del 22 settembre 1992, che amplia il campo d'applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE concernenti il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali e che fissa disposizioni complementari per i medicinali omeopatici ⁽¹³⁾ hanno subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, a fini di razionalità e chiarezza, procedere alla codificazione delle suddette direttive riunendole in un unico testo.

- (2) Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica.
- (3) Tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità.
- (4) Le disparità fra talune disposizioni nazionali e, in particolare, fra le disposizioni relative ai medicinali, eccettuate le sostanze o composizioni che sono derrate alimentari, alimenti destinati agli animali o prodotti d'igiene hanno per effetto di ostacolare gli scambi dei medicinali nella Comunità, e esse hanno, pertanto, un'incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno.
- (5) Occorre, di conseguenza, eliminare questi ostacoli e per conseguire tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni.
- (6) Per ridurre le disparità che sussistono occorre stabilire le norme relative al controllo dei medicinali e inoltre precisare i compiti che spettano alle autorità competenti degli Stati membri per garantire il rispetto delle disposizioni di legge.

⁽¹⁾ GU C 75 del 15.3.2000, pag. 11.

⁽²⁾ Parere del Parlamento europeo del 3 luglio 2001 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 27 settembre 2001.

⁽³⁾ GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

⁽⁴⁾ GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9).

⁽⁵⁾ GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2000/38/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 28).

⁽⁶⁾ GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14.

⁽⁷⁾ GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16.

⁽⁸⁾ GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44.

⁽⁹⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1.

⁽¹⁰⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5.

⁽¹¹⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8.

⁽¹²⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13.

⁽¹³⁾ GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8.

- (7) I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali.
- (8) Le norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo dei medesimi e, pertanto, per la salvaguardia della salute pubblica, sono atti a facilitare la circolazione dei medicinali in quanto fissano regole comuni per l'esecuzione delle prove, la costituzione dei fascicoli e l'istruzione delle domande.
- (9) L'esperienza ha dimostrato la necessità di precisare ancora meglio i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e/o cliniche ai fini dell'autorizzazione di un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato, senza peraltro svantaggiare le ditte innovatrici.
- (10) Tuttavia considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità.
- (11) L'adozione delle stesse norme e protocolli da parte di tutti gli Stati membri permetterà alle competenti autorità di giudicare sulla base di prove uniformi e secondo criteri comuni, contribuendo in tal modo a prevenire le divergenze di valutazione.
- (12) Ad eccezione dei medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione comunitaria centralizzata, istituita con il 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 ⁽¹⁾, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale rilasciata da uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano fondati motivi di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la sanità pubblica. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati; che tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.
- (13) A tal fine, è opportuno istituire un comitato per le specialità medicinali facente capo all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.
- (14) La presente direttiva costituisce una tappa importante nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali; tuttavia tenuto conto dell'esperienza acquisita, in particolare in seno al comitato per le specialità medicinali, potrebbero rivelarsi necessarie nuove misure per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti.
- (15) Per garantire una migliore tutela della sanità pubblica ed evitare un'inutile duplicazione dei lavori d'istruzione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, gli Stati membri devono elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni; inoltre uno Stato membro deve poter sospendere l'istruzione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale già oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.
- (16) A seguito dell'instaurazione del mercato interno sarà possibile sopassedere a controlli specifici che garantiscono la qualità dei medicinali importati da paesi terzi solo se la Comunità abbia già preso le opportune disposizioni per accertarsi che i necessari controlli siano stati effettuati nel paese di esportazione.
- (17) È necessario adottare disposizioni specifiche per i medicinali immunologici, omeopatici, radiofarmacologici nonché per i medicinali derivati dal sangue umano o dal plasma umano.
- (18) Tutte le norme relative ai radiofarmaci devono tenere conto della direttiva 84/466/Euratom del Consiglio, del 3 settembre 1984, che stabilisce le misure fondamentali relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami e a trattamenti clinici ⁽²⁾. Esse devono anche tenere conto della direttiva 80/836/Euratom del Consiglio, del 15 luglio 1980, che modifica le direttive che fissano le norme fondamentali relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro

⁽¹⁾ GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 649/98 della Commissione (GU L 88 del 24.3.1998, pag. 7).

⁽²⁾ GU L 265 del 5.10.1984, pag. 1. Direttiva abrogata con decorrenza 13.5.2000 dalla direttiva 97/43/Euratom (GU L 180 del 9.7.1997, pag. 22).

- i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti ⁽¹⁾, il cui scopo è di evitare l'esposizione dei lavoratori e dei pazienti a dosi eccessive o inutilmente elevate di radiazioni ionizzanti, e in particolare dell'articolo 5, lettera c), che prescrive un'autorizzazione preventiva per l'aggiunta di sostanze radioattive nei medicinali nonché per l'importazione di tali medicinali.
- (19) La Comunità sostiene appieno gli sforzi del Consiglio d'Europa per incentivare la donazione volontaria e non remunerata di sangue o di plasma allo scopo di rendere autosufficiente tutta la Comunità nell'approvvigionamento di prodotti a base di sangue ed assicurare il rispetto dei principi etici nel commercio di sostanze terapeutiche di origine umana.
- (20) Le norme che consentono di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali derivati da sangue o da plasma umani devono essere applicate allo stesso modo sia agli stabilimenti pubblici che a quelli privati, nonché al sangue e al plasma importati dai paesi terzi.
- (21) In considerazione delle caratteristiche particolari dei medicinali omeopatici, quali il loro bassissimo tenore di principi attivi e la difficoltà di applicare loro la convenzionale metodologia statistica relativa alle prove cliniche, appare opportuno istituire una procedura specifica semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici immessi in commercio senza particolari indicazioni terapeutiche ed in una forma farmaceutica ed un dosaggio che non presentino alcun rischio per il paziente.
- (22) I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, per quanto riguarda la registrazione e l'autorizzazione di immissione in commercio, a medicinali omeopatici.
- (23) È opportuno fornire innanzi tutto ai consumatori di medicinali omeopatici un'indicazione molto chiara circa il carattere omeopatico degli stessi nonché sufficienti garanzie di qualità e di innocuità.
- (24) È necessario armonizzare le norme riguardanti la fabbricazione, il controllo e l'ispezione dei medicinali omeopatici allo scopo di consentire la circolazione nell'intera Comunità di medicinali sicuri e di buona qualità.
- (25) Per un medicinale omeopatico immesso sul mercato con indicazioni terapeutiche o in forma farmaceutica che presenti rischi potenziali, da valutarsi in relazione all'effetto terapeutico atteso, si devono applicare le norme comuni che disciplinano l'autorizzazione ad immettere sul mercato un medicinale. Che gli Stati membri in cui esiste una tradizione omeopatica devono in particolare poter applicare norme speciali per valutare i risultati delle prove volte ad accertare la sicurezza e l'efficacia di tali medicinali, purché notificchino tali norme alla Commissione.
- (26) Per facilitare la circolazione dei medicinali ed evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro vengano ripetuti in un altro Stato membro, occorre determinare le condizioni minime di fabbricazione e di importazione dai paesi terzi, nonché di concessione della relativa autorizzazione.
- (27) È necessario che, negli Stati membri, la sorveglianza e il controllo della fabbricazione dei medicinali siano effettuati da soggetti in possesso dei requisiti minimi di qualificazione.
- (28) Per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immunologico o derivato dal sangue o dal plasma umani, il fabbricante deve dimostrare di poter ottenere costantemente partite omogenee fra di loro. Per quanto riguarda i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, egli deve inoltre dimostrare, per quanto lo consentano gli sviluppi della tecnica, che questi sono esenti da contaminanti virali specifici.
- (29) Occorre armonizzare le condizioni di fornitura di medicinali al pubblico.
- (30) A tale riguardo chiunque si sposti all'interno della Comunità ha il diritto di recar seco per il proprio uso personale una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti. Deve essere parimenti possibile ad una persona residente in uno Stato membro farsi inviare da un altro Stato membro un quantitativo ragionevole di medicinali destinati al proprio uso personale.
- (31) In forza del regolamento (CEE) n. 2309/93 alcuni medicinali sono soggetti ad autorizzazione comunitaria per l'immissione in commercio. In tale ambito è opportuno stabilire la classificazione in materia di fornitura dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali verranno prese le decisioni comunitarie.
- (32) In un primo tempo è pertanto opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi alla classificazione in materia di fornitura dei medicinali nella Comunità o nello Stato membro interessato, ispirandosi ai principi già definiti a questo proposito dal Consiglio d'Europa nonché ai lavori di armonizzazione svolti nell'ambito delle Nazioni Unite per quanto riguarda gli stupefacenti e le sostanze psicotrope.

⁽¹⁾ GU L 246 del 17.9.1980, pag. 1. Direttiva modificata dalla direttiva 84/467/Euratom (GU L 265 del 5.10.1984, pag. 4), abrogata con decorrenza 13.5.2000 dalla direttiva 96/29/Euratom (GU L 314 del 4.12.1996, pag. 20).

- (33) Le disposizioni sulla classificazione in materia di fornitura dei medicinali non incidono sulle disposizioni dei regimi nazionali di sicurezza sociale relative al rimborso o al pagamento dei medicinali soggetti a prescrizione medica.
- (34) Numerose operazioni di distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano potranno interessare simultaneamente diversi Stati membri.
- (35) È opportuno esercitare un controllo su tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nella Comunità fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali stessi siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate; le disposizioni la cui adozione risulta opportuna a tale scopo agevoleranno notevolmente il ritiro dal mercato di prodotti difettosi e consentiranno di lottare in modo più efficace contro le contraffazioni.
- (36) Chiunque partecipi alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali deve essere titolare di un'autorizzazione specifica. È tuttavia opportuno dispensare da questa autorizzazione i farmacisti e le persone che sono autorizzate a fornire medicinali al pubblico e si limitano a tale attività; al fine di garantire il controllo di tutta la catena di distribuzione dei medicinali, è peraltro necessario che i farmacisti e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico tengano e conservino registri nei quali siano riportate le transazioni in entrata.
- (37) L'autorizzazione di cui sopra va subordinata a determinate prescrizioni fondamentali, di cui lo Stato membro interessato deve verificare il rispetto. Ogni Stato membro deve riconoscere le autorizzazioni rilasciate dagli altri Stati membri.
- (38) Taluni Stati membri impongono determinati obblighi di servizio pubblico ai grossisti che forniscono medicinali ai farmacisti ed alle persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico. Gli Stati membri devono poter applicare questi obblighi ai grossisti stabiliti sul loro territorio. Devono altresì poterli applicare ai grossisti degli altri Stati membri, purché non impongano obblighi più rigorosi di quelli che prescrivono ai propri grossisti e sempreché risultino giustificati da motivi di tutela della salute pubblica e siano proporzionati all'obiettivo cui si riferisce tale tutela.
- (39) È opportuno precisare le modalità secondo cui deve essere realizzata l'etichettatura e redatto il foglietto illustrativo.
- (40) Le disposizioni relative alle informazioni da fornire ai pazienti devono garantire un livello elevato di tutela dei consumatori, così da permettere un impiego corretto dei medicinali sulla base di informazioni complete e comprensibili.
- (41) L'immissione in commercio dei medicinali la cui etichettatura ed il cui foglietto illustrativo siano realizzati conformemente alla presente direttiva non deve essere vietata od impedita per motivi connessi all'etichettatura o al foglietto illustrativo.
- (42) La presente direttiva deve far salva l'applicazione delle misure adottate in forza della direttiva 84/450/CEE del Consiglio, del 10 settembre 1984, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri in materia di pubblicità ingannevole ⁽¹⁾.
- (43) Tutti gli Stati membri hanno altresì adottato misure specifiche per la pubblicità per i medicinali; che tali misure presentano disparità che incidono sul funzionamento del mercato interno in quanto la pubblicità diffusa in uno Stato membro potrebbe avere effetti in altri Stati membri.
- (44) La direttiva 89/552/CEE del Consiglio, del 3 ottobre 1989, relativa al coordinamento di determinate disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri concernenti l'esercizio delle attività televisive ⁽²⁾ vieta la pubblicità televisiva dei medicinali disponibili soltanto dietro presentazione di ricetta medica nello Stato membro che è competente per l'emittente televisiva. Occorre generalizzare questo principio e applicarlo ad altri mezzi di comunicazione.
- (45) La pubblicità presso il pubblico di medicinali che possono essere venduti senza prescrizione medica potrebbe, se eccessiva e sconsiderata, incidere negativamente sulla salute pubblica; tale pubblicità, se autorizzata, deve pertanto essere conforme ad alcuni criteri essenziali che occorre definire.
- (46) Peraltro deve essere vietata la distribuzione gratuita di campioni al pubblico a scopi promozionali.
- (47) La pubblicità dei medicinali presso le persone autorizzate a prescriverli o a fornirli contribuisce all'informazione di dette persone. Occorre tuttavia assoggettarla a requisiti severi ed a un controllo effettivo ispirandosi in particolare ai lavori realizzati dal Consiglio d'Europa.
- (48) La pubblicità per i medicinali deve essere sottoposta ad un controllo adeguato ed efficace; in proposito, è opportuno ispirarsi ai meccanismi di controllo introdotti dalla direttiva 84/450/CEE.
- (49) Gli informatori scientifici svolgono un ruolo importante nella promozione dei medicinali. È pertanto opportuno imporre loro alcuni obblighi, in particolare l'obbligo di consegnare alla persona visitata il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

⁽¹⁾ GU L 250 del 19.9.1984, pag. 17. Direttiva modificata dalla direttiva 97/55/CE (GU L 290 del 23.10.1997, pag. 18).

⁽²⁾ GU L 298 del 17.10.1989, pag. 23. Direttiva modificata dalla direttiva 97/36/CE (GU L 202 del 30.7.1997, pag. 60).

- (50) Le persone autorizzate a prescrivere medicinali devono poter svolgere tale compito con assoluta obiettività, senza essere influenzate da incentivi finanziari diretti o indiretti.
- (51) È opportuno prevedere la possibilità di offrire campioni gratuiti di medicinali, nel rispetto di determinati requisiti restrittivi, alle persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali affinché possano familiarizzarsi con le novità farmaceutiche ed acquisire esperienza circa il loro impiego.
- (52) È necessario che le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali dispongano di fonti di informazioni imparziali e obiettive sui medicinali disponibili sul mercato. Che spetta, tuttavia, agli Stati membri prendere le misure opportune a tal fine, in funzione della loro situazione particolare.
- (53) È opportuno che tutte le imprese produttrici o importatrici di medicinali istituiscano un sistema atto ad assicurare che le informazioni comunicate su un dato medicinale siano conformi alle condizioni di impiego approvate.
- (54) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali in commercio occorre assicurare il costante adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei sistemi di farmacovigilanza nella Comunità.
- (55) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni, della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.
- (56) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali in commercio nella Comunità è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.
- (57) È nell'interesse della Comunità garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.
- (58) È opportuno che i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio effettuino attivamente una farmacovigilanza costante e responsabile sui medicinali che immettono sul mercato.
- (59) È opportuno adottare le misure necessarie per l'applicazione della presente direttiva conformemente alla decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze d'esecuzione conferite alla Commissione ⁽¹⁾.

- (60) Alla Commissione deve essere conferita la competenza ad adottare le necessarie modificazioni dell'allegato I, al fine di adattarlo al progresso scientifico e tecnico.
- (61) La presente direttiva si deve applicare fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione delle direttive di cui all'allegato II, parte B,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

TITOLO I

DEFINIZIONI

Articolo 1

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

1) *specialità medicinale*:

ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in una confezione particolare.

2) *medicinale*:

ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.

Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale.

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.

⁽¹⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

- 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.
- 5) *medicinale omeopatico:*
- ogni medicinale ottenuto da prodotti, sostanze o composti denominati «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 dagli Stati membri.
- Un medicinale omeopatico può contenere anche più principi.
- 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) *kit di radionuclidi:*
- qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione.
- 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.
- 11) *effetto collaterale negativo:*
- la reazione nociva e non voluta ad un medicinale che si verifica a dosi normalmente somministrate a soggetti umani a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche.
- 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.
- 14) *rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:*
- i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 104.
- 15) *studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione:*
- lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione.
- 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.

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.

19) *prescrizione medica:*

ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali.

20) *denominazione del medicinale:*

la denominazione che può essere un nome di fantasia ovvero una denominazione comune o scientifica corredata di un marchio o del nome del fabbricante; il nome di fantasia non può confondersi con la denominazione comune.

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.

26) *foglietto illustrativo:*

il foglietto che reca informazioni destinate all'utente e che accompagna il medicinale.

27) *Agenzia:*

l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.

28) *rischio per la sanità pubblica:*

un rischio connesso alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale.

TITOLO II

CAMPO D'APPLICAZIONE

Articolo 2

Le disposizioni della presente direttiva riguardano i medicinali per uso umano prodotti industrialmente e destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri.

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);
- 3) ai medicinali destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo;
- 4) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato;
- 5) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;
- 6) al sangue intero, al plasma né agli emoplasti di origine umana.

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 ⁽¹⁾.

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.

Articolo 5

Uno stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dal campo di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità.

TITOLO III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

CAPO I

Autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 6

1. 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 (CEE) n. 2309/93.

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i kits di radionuclidi 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, kit di radionuclidi 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;
- b) denominazione del medicinale;
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, in termini usuali, ad esclusione delle formule chimiche gregge, e con la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità qualora tale denominazione esista;
- 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;
- g) se necessario, i motivi delle misure cautelative e di sicurezza per la conservazione del medicinale, la sua somministrazione ai pazienti e 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 (analisi qualitativa e quantitativa dei componenti e del prodotto finito, prove particolari, ad esempio prove di sterilità, prove per la ricerca di sostanze pirogene, ricerca dei metalli pesanti, prove di stabilità, prove biologiche e di tossicità, controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione);
- i) risultati delle prove:
 - chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche,
 - tossicologiche e farmacologiche,
 - cliniche,

⁽¹⁾ GU L 207 del 30.7.1986, pag. 1.

- j) il riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto conformemente all'articolo 11, uno o più campioni o esemplari dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario della specialità medicinale nonché il foglietto illustrativo;
- k) un documento dal quale risulti che il fabbricante ha ottenuto nel proprio paese l'autorizzazione a produrre medicinali;
- l) copia di ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente secondo l'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 21, copia del foglietto illustrativo proposto in conformità dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 61, nonché i particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.

Queste informazioni sono aggiornate regolarmente.

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.

Articolo 10

1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e salva la normativa relativa alla tutela della proprietà industriale e commerciale:

- a) il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove tossicologiche e farmacologiche, o i risultati delle prove cliniche, se può dimostrare:
- i) che la specialità medicinale è essenzialmente simile a un medicinale autorizzato nello Stato membro cui si riferisce la domanda, e che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originale ha consentito che venga fatto ricorso, per l'esame della domanda in causa, alla documentazione tossicologica, farmacologica e/o clinica figurante nella documentazione relativa al medicinale originale, oppure,

- ii) che il componente o i componenti del medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza, mediante una bibliografia scientifica dettagliata, oppure
- iii) che il medicinale è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità e in commercio nello Stato membro cui si riferisce la domanda; questo periodo è di dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia autorizzato in virtù della procedura istituita dall'articolo 2, paragrafo 5, della direttiva 87/22/CEE del Consiglio ⁽¹⁾; inoltre, uno Stato membro può altresì estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio nel suo territorio se ritiene che le esigenze della salute pubblica lo richiedano. Gli Stati membri possono non applicare il periodo di sei anni oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il medicinale originale.

Tuttavia, nei casi in cui il medicinale è destinato ad un impiego terapeutico diverso o deve essere somministrato per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto agli altri medicinali in commercio, devono essere forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e/o cliniche appropriate.

- b) per quanto riguarda un nuovo medicinale contenente componenti noti ma non ancora associati a fini terapeutici, devono essere forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche relative all'associazione, ma non è necessario fornire la documentazione relativa a ciascuno dei singoli componenti.

2. L'allegato I si applica, per analogia, quando viene presentata a norma del paragrafo 1, lettera a) ii) una bibliografia scientifica dettagliata.

Articolo 11

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le seguenti informazioni:

- 1) denominazione del medicinale;
- 2) composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive, in componenti dell'eccipiente la cui conoscenza è necessaria per una buona somministrazione del medicinale; sono usate le denominazioni comuni o le denominazioni chimiche;

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 38. Direttiva abrogata dalla direttiva 93/41/CEE (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 40).

- 3) forma farmaceutica; dia, come un eluito, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.
- 4) proprietà farmacologiche e, qualora queste informazioni siano necessarie per l'impiego terapeutico, elementi di farmacocinetica;
- 5) informazioni cliniche:
- 5.1. indicazioni terapeutiche,
- 5.2. controindicazioni,
- 5.3. effetti collaterali negativi (frequenza e gravità),
- 5.4. speciali precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li amministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente,
- 5.5. uso in caso di gravidanza e di allattamento,
- 5.6. interazioni medicamentose e altre,
- 5.7. posologie e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,
- 5.8. sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti),
- 5.9. avvertenze speciali,
- 5.10. effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine;
- 6) informazioni farmaceutiche:
- 6.1. incompatibilità gravi,
- 6.2. durata di stabilità, se necessario previa ricostituzione del medicamento o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta,
- 6.3. speciali precauzioni per la conservazione,
- 6.4. natura e contenuto del confezionamento primario,
- 6.5. se necessario, particolari precauzioni per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o degli scarti derivanti dai suddetti medicinali;
- 7) nome o denominazione sociale e domicilio oppure sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 8) per i radiofarmaci dati completi supplementari sulla dosimetria interna della radiazione;
- 9) per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e il controllo di qualità della preparazione e, se occorre, il periodo massimo di ammasso durante il quale qualsiasi preparazione interme-

Articolo 12

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché i documenti e le informazioni enumerati all'articolo 8, paragrafo 3, lettere h) e i), e all'articolo 10, paragrafo 1, siano elaborati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, prima di essere presentati alle autorità competenti. Tali documenti e informazioni sono firmati dagli esperti suddetti.

2. Secondo la qualifica, gli esperti svolgono le seguenti funzioni:

a) procedere ai lavori inerenti alla loro specializzazione (analisi, farmacologia e scienze sperimentali analoghe, clinica) e descrivere obiettivamente i risultati ottenuti (qualitativi e quantitativi);

b) descrivere le constatazioni che essi hanno fatto conformemente all'allegato I e dichiarare quanto segue:

— per l'analista, se il medicinale è conforme alla composizione dichiarata, fornendo tutte le giustificazioni sui metodi di controllo che saranno impiegati dal fabbricante,

— per il farmacologo o lo specialista avente una competenza sperimentale analoga, qual è la tossicità del medicinale e quali sono le proprietà farmacologiche costatate,

— per il clinico, se ha potuto riscontrare sulle persone curate con il medicinale prodotto gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal richiedente a norma degli articoli 8 e 10, se il medicinale è ben tollerato, qual è la posologia che egli consiglia e quali sono le eventuali controindicazioni e gli effetti collaterali negativi;

c) giustificare l'eventuale ricorso alla bibliografia scientifica dettagliata di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a) ii).

3. Le relazioni particolareggiate degli esperti fanno parte della documentazione che il richiedente presenta alle competenti autorità.

CAPO 2

Disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici

Articolo 13

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità siano

registrati od autorizzati in conformità degli articoli 14, 15 e 16, salva l'ipotesi in cui tali medicinali siano oggetto di una registrazione o autorizzazione concessa conformemente alla normativa nazionale fino al 31 dicembre 1993 (e indipendentemente dall'estensione di tale registrazione o autorizzazione oltre detta data). Ogni Stato membro tiene debitamente conto delle registrazioni e autorizzazioni già rilasciate da un altro Stato membro.

2. Uno Stato membro può astenersi dall'istituire la procedura speciale semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14. Esso ne informa la Commissione. In tal caso lo Stato membro deve consentire l'impiego sul proprio territorio dei medicinali registrati da altri Stati membri a norma degli articoli 14 e 15.

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,
- 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.

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.

3. Per i medicinali omeopatici registrati in conformità del paragrafo 1 del presente articolo o eventualmente ammessi in base all'articolo 13, paragrafo 2, non è tuttavia richiesta la prova dell'effetto terapeutico.

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,
- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia,
- 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,
- uno o più campioni o modelli dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare,
- dati concernenti la stabilità del medicinale.

Articolo 16

1. I medicinali omeopatici non contemplati dall'articolo 14, paragrafo 1, sono autorizzati ed etichettati a norma degli articoli 8, 10 e 11.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme particolari per le prove tossicologiche, farmacologiche 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.

CAPO 3

Procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 17

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

2. Qualora uno Stato membro rilevi che una domanda di autorizzazione è già effettivamente all'esame in un altro Stato membro per quanto riguarda il medicinale, lo Stato membro interessato può decidere di sospendere l'esame approfondito della domanda in attesa della relazione di valutazione elaborata dall'altro Stato membro in conformità dell'articolo 21, paragrafo 4.

Lo Stato membro interessato informa l'altro Stato membro e il richiedente della decisione di sospendere l'esame approfondito della domanda. Non appena ha concluso l'esame della domanda ed ha preso una decisione, l'altro Stato membro trasmette una copia della relazione di valutazione allo Stato membro interessato.

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 nello Stato membro interessato, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione di cui al secondo comma dell'articolo 21, paragrafo 4.

Entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione lo Stato membro interessato riconosce la decisione dell'altro Stato membro e il riassunto delle caratteristiche del prodotto da esso approvato oppure, se ritiene che l'autorizzazione del medicinale possa presentare un rischio per la sanità pubblica, applica la procedura di cui agli articoli da 29 a 34.

Articolo 19

Per istruire la domanda presentata a norma dell'articolo 8 e dell'articolo 10, paragrafo 1, l'autorità competente di uno Stato membro procede come segue:

- 1) verifica la conformità del fascicolo presentato con l'articolo 8 e l'articolo 10, paragrafo 1, 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 di un laboratorio statale o di un laboratorio all'uopo designato, 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;
- 3) può, eventualmente, esigere che il richiedente completi il fascicolo per quanto riguarda gli elementi di cui all'articolo 8, paragrafo 3, e all'articolo 10, paragrafo 1. 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 casi eccezionali e 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.

3. Le autorità competenti trasmettono all'Agenzia una copia dell'autorizzazione insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

4. Le autorità competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove analitiche, farmaco-tossicologiche e cliniche del medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

Articolo 22

In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere soggetta a taluni obblighi specifici, tra cui:

- procedere a studi complementari dopo il rilascio dell'autorizzazione,
- notificare gli effetti collaterali negativi del medicinale.

Tali decisioni eccezionali vengono prese solo per motivi obiettivi e verificabili, conformi alle disposizioni contenute nell'allegato I, parte 4, sezione G.

Articolo 23

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera d) e h), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

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

Articolo 24

L'autorizzazione ha una durata di validità di cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali su richiesta presentata dal titolare almeno tre mesi prima della scadenza e dopo l'esame, da parte dell'autorità competente, di un fascicolo in cui figura, in particolare, lo stato dei dati della farmacovigilanza e le altre informazioni pertinenti per la sorveglianza del medicinale.

Articolo 25

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

Articolo 26

L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando dopo verifica delle informazioni e dei documenti elencati all'articolo 8 e all'articolo 10, paragrafo 1, risulti quanto segue:

- a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, oppure
- b) l'effetto terapeutico del medicinale manca o è stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure
- c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

L'autorizzazione è ugualmente rifiutata qualora la documentazione e le informazioni presentate a corredo della domanda non siano conformi all'articolo 8 e all'articolo 10, paragrafo 1.

*CAPO 4***Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni***Articolo 27*

1. Allo scopo di agevolare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri riguardo all'autorizzazione di medicinali sulla base di criteri scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia e allo scopo di realizzare in tal modo la libera circolazione

dei medicinali nella Comunità, è istituito un comitato per le specialità medicinali (in prosieguo: «il comitato»). Detto comitato fa parte dell'Agenzia.

2. Oltre agli altri compiti conferitigli dal diritto comunitario, il comitato esamina tutte le questioni riguardanti il rilascio, la modificazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, ad esso sottoposte conformemente alla presente direttiva.

3. Il comitato adotta il proprio regolamento interno.

Articolo 28

1. Prima di presentare una domanda di riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione informa lo Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione su cui si basa la domanda (in prosieguo: «lo Stato membro di riferimento») che sarà presentata una domanda a norma della presente direttiva, comunicando inoltre le eventuali aggiunte al fascicolo originale; detto Stato membro può chiedere al richiedente di fornirgli tutte le informazioni e i documenti che gli consentano di verificare che i fascicoli presentati sono identici.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una relazione di valutazione in merito al medicinale di cui trattasi o, eventualmente, di aggiornare le relazioni di valutazione che già esistessero. Detto Stato membro elabora la relazione di valutazione, ovvero la aggiorna, entro novanta giorni dalla ricezione della domanda.

All'atto della presentazione della domanda conformemente al paragrafo 2, lo Stato membro di riferimento trasmette la relazione di valutazione allo Stato membro o agli Stati membri interessati alla domanda.

2. Affinché un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro sia riconosciuta da uno o più Stati membri in base alla procedura prevista dal presente capo, il titolare dell'autorizzazione presenta domanda alle autorità competenti degli Stati membri interessati, allegandovi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 8, all'articolo 10, paragrafo 1 e all'articolo 11. Egli dichiara che tale fascicolo è identico a quello accettato dallo Stato membro di riferimento, ovvero indica qualsiasi eventuale aggiunta o modificazione. In quest'ultima ipotesi, egli attesta che il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto a norma dell'articolo 11 è identico a quello accettato dallo Stato membro di riferimento in conformità dell'articolo 21. Inoltre, egli attesta che tutti i fascicoli presentati nell'ambito di detta procedura sono identici.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica all'Agenzia la domanda e le segnala gli Stati membri interessati nonché le date di presentazione della domanda, inviandole altresì copia dell'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro di riferimento. Egli invia inoltre all'Agenzia copia di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate da altri Stati membri per il medesimo medicinale e specifica se una domanda di autorizzazione è attualmente all'esame di uno Stato membro.

4. Tranne nel caso eccezionale previsto all'articolo 29, paragrafo 1, ciascuno Stato membro riconosce l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal primo Stato membro di riferimento entro novanta giorni dalla ricezione della domanda e della relazione di valutazione. Esso ne informa lo Stato membro di riferimento, gli altri Stati membri interessati alla domanda, l'Agenzia e il titolare dell'autorizzazione di responsabile dell'immissione in commercio.

Articolo 29

1. Quando uno Stato membro ritenga che vi siano fondati motivi di presumere che l'autorizzazione del medicinale interessato presenti un rischio per la sanità pubblica, esso ne informa immediatamente il richiedente, lo Stato membro di riferimento, gli altri Stati membri interessati alla domanda e l'Agenzia. Lo Stato membro fornisce una motivazione approfondita della propria posizione ed indica i provvedimenti idonei a correggere le insufficienze della domanda.

2. Tutti gli Stati membri interessati si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da prendere in merito alla domanda. Essi consentono al richiedente di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Tuttavia, se entro il termine di cui all'articolo 28, paragrafo 4, non hanno raggiunto un accordo, gli Stati membri ne informano senza indugio l'Agenzia allo scopo di adire il comitato per l'applicazione della procedura di cui all'articolo 32.

3. Entro il termine di cui all'articolo 28, paragrafo 4, gli Stati membri interessati trasmettono al comitato una relazione particolareggiata delle questioni sulle quali non hanno raggiunto un accordo, specificando i motivi del disaccordo. Copia di queste informazioni è inviata al richiedente.

4. Non appena è stato informato del rinvio della questione al comitato, il richiedente trasmette immediatamente allo stesso copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 28, paragrafo 2.

Articolo 30

Quando uno stesso medicinale è stato oggetto di varie domande di autorizzazione all'immissione in commercio, presentate a norma dell'articolo 8, dell'articolo 10, paragrafo 1 e dell'articolo 11, e quando gli Stati membri hanno emesso decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale, alla sospensione o alla revoca della medesima, uno Stato membro o la Commissione o il titolare dell'autorizzazione possono adire il comitato ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 32.

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

Gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

Articolo 31

In casi particolari aventi interesse comunitario, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 32 prima che sia stata presa una decisione sulla domanda, la sospensione o la revoca di un'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modificazione delle condizioni di autorizzazione rivelatasi necessaria in particolare per tener conto delle informazioni raccolte conformemente al titolo IX.

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta al parere del comitato e ne informano il titolare dell'autorizzazione.

Gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

Articolo 32

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

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato a norma degli articoli 30 e 31, il termine può essere prorogato di altri novanta giorni.

In caso di urgenza e su proposta del presidente il comitato può impartire un termine più breve.

2. Per esaminare la questione il comitato può designare uno dei propri membri come relatore. Esso può inoltre nominare singoli esperti 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. Nei casi di cui agli articoli 29 e 30 il comitato, prima di emettere un parere, dà facoltà al titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio di presentare esplicazioni scritte o orali.

Nel caso di cui all'articolo 31, il titolare dell'autorizzazione può essere invitato a presentare esplicazioni orali o scritte.

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

Il comitato può sospendere il decorso del termine di cui al paragrafo 1 per consentire al titolare dell'autorizzazione di preparare le sue esplicazioni.

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

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

Entro quindici giorni dalla ricezione del parere il titolare dell'autorizzazione può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare ricorso. In tal caso egli trasmette all'Agenzia una motivazione particolareggiata del suo ricorso entro sessanta giorni dalla ricezione del parere. Entro sessanta giorni dalla ricezione dei motivi del ricorso, il comitato decide se rivedere il proprio parere e le conclusioni sul ricorso devono essere allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5.

5. Entro trenta giorni dalla sua emissione, l'Agenzia trasmette il parere definitivo del comitato agli Stati membri, alla Commissione e al titolare dell'autorizzazione unitamente ad una relazione contenente la valutazione del medicinale e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

In caso di parere favorevole al rilascio o alla conferma di un'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in oggetto, al parere vanno allegati i seguenti documenti:

- a) il progetto di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 11;
- b) eventuali condizioni cui è soggetta l'autorizzazione a norma del paragrafo 4.

Articolo 33

Entro trenta 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 all'articolo 32, paragrafo 5, lettere a) e 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.

Articolo 34

1. La decisione definitiva sulla domanda è adottata secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

2. Il regolamento interno del comitato permanente istituito dall'articolo 121, paragrafo 1, viene modificato per tener conto delle competenze conferite dal presente capo.

Le modificazioni prevedono quanto segue:

- tranne nei casi di cui all'articolo 33, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto,
- agli Stati membri è concesso un periodo di almeno ventotto giorni per trasmettere alla Commissione osservazioni scritte sul progetto di decisione,
- gli Stati membri possono richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente, fornendo una motivazione particolareggiata.

Qualora la Commissione ritenga che le osservazioni scritte da uno Stato membro sollevino considerevoli nuovi problemi di natura scientifica o tecnica, che nel parere formulato dall'Agenzia non sono stati affrontati, il presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all'Agenzia affinché sia riesaminata.

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 agli Stati membri interessati e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri rilasciano o revocano l'autorizzazione, ovvero ne modificano le condizioni secondo quanto previsto dalla decisione, entro trenta giorni dalla notificazione. Essi ne informano la Commissione e l'Agenzia.

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.

La Commissione, sentita l'Agenzia, prende gli opportuni provvedimenti per esaminare le modificazioni delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tali provvedimenti devono prevedere un sistema di notificazione o procedure amministrative per le modificazioni d'importanza minore nonché definire con precisione la nozione di «modificazione d'importanza minore».

La Commissione adotta i provvedimenti sotto forma di regolamento di esecuzione secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

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.

Articolo 36

1. Se uno Stato membro ritiene necessario, per la tutela della sanità pubblica, modificare un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, esso ne informa immediatamente l'Agenzia, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34.

2. Salvo il disposto dell'articolo 31, in casi eccezionali, quando è indispensabile un provvedimento urgente a tutela della sanità pubblica e fino a quando non sia stata presa una decisione definitiva, uno Stato membro può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale interessato nel suo territorio. Esso informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo, dei motivi che lo hanno indotto a prendere tale decisione.

Articolo 37

Gli articoli 35 e 36 si applicano, 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.

2. Entro il 1° gennaio 2001, la Commissione pubblica una relazione approfondita sull'applicazione delle procedure di cui al presente capo e propone le eventuali modificazioni necessarie per migliorare tali procedure.

Il Consiglio delibera, in conformità del trattato, su proposta della Commissione entro un anno dalla presentazione della medesima.

Articolo 39

Le disposizioni degli articoli da 27 a 34 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 2.

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.

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.

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.

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;
- f) conformarsi ai principi e alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali fissati dal diritto comunitario.

Articolo 47

I principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali di cui all'articolo 46, lettera f), sono adottati sotto forma di direttiva, secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

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

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 minimi 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.

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.

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 in detto Stato.

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 abilita 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;
- b) nel caso di medicinali in provenienza da paesi terzi, ogni lotto di fabbricazione importato sia stato oggetto, nello Stato membro importatore, 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 per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

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.

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.

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:

- a) la denominazione del medicinale, seguita dalla denominazione comune quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e quando la sua denominazione è un nome di fantasia; quando per un medicinale esistono varie forme farmaceutiche o varie dosi, la forma farmaceutica e/o la dose (eventualmente neonati, bambini, adulti) figurano nella denominazione del medicinale;
- 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 linee direttrici 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;
- e) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;
- f) un'avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini;

- 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;
- j) le eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivati da tali medicinali;
- k) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- l) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- m) il numero del lotto di fabbricazione;
- n) per i medicinali di autosomministrazione, l'indicazione di utilizzazione.

Articolo 55

1. I confezionamenti primari non previsti ai paragrafi 2 e 3 recano le indicazioni di cui agli articoli 54 e 62.

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:

- la denominazione del medicinale conformemente all'articolo 54, lettera a),
- il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,
- la data di scadenza,
- il numero del lotto di fabbricazione.

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:

- la denominazione del medicinale e, se necessario, il dosaggio, la via e il modo della somministrazione,
- 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.

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,
- l'identificazione e l'autenticità.

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.

Articolo 59

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

- a) per l'identificazione del medicinale:
- la denominazione del medicinale, seguita dalla denominazione comune quando il medicinale contiene una sola sostanza attiva e quando la sua denominazione è un nome di fantasia; quando per un medicinale esistono varie forme farmaceutiche e/o dosaggi, la forma farmaceutica e/o il dosaggio (ad esempio neonati, bambini, adulti) figurano nella denominazione del medicinale,
 - la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di principi attivi, fornita impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale,
 - la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione, per ogni presentazione del medicinale,
 - la categoria farmacoterapeutica, o il tipo di attività redatte in termini facilmente comprensibili dal paziente,
 - il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante;

- b) le indicazioni terapeutiche;

- c) un'enumerazione delle informazioni necessarie prima dell'uso del medicinale:

- controindicazioni,
- opportune precauzioni d'uso,
- interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere
(ad esempio con alcol, tabacco, cibi), potenzialmente in grado d'influenzare l'azione del medicinale,
- avvertenze speciali.

Detta enumerazione deve:

- tener conto della situazione particolare di determinate categorie di utenti (bambini, donne incinte o che allattano, anziani, pazienti con quadri clinici specifici),
- menzionare all'occorrenza i possibili effetti del trattamento sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare determinate macchine,
- elencare gli eccipienti la cui conoscenza è importante per l'uso efficace e senza rischi del medicinale; l'elenco è previsto nelle linee direttrici pubblicate a norma dell'articolo 65;

- d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto; in particolare:

- posologia,
- modo e, se necessario, via di somministrazione,
- frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento in cui il medicinale può o deve venir somministrato,

ed all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto:

- durata del trattamento, se deve essere limitata,
- modalità d'intervento in caso di dose eccessiva (ad esempio sintomi, interventi urgenti),
- condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa la somministrazione di una o più dosi,
- indicazione, se necessario, del rischio di una sindrome da astinenza;

- e) una descrizione degli effetti collaterali negativi che si possono osservare nel corso dell'uso normale del medicinale, con indicazione all'occorrenza delle contromisure da prendere; il paziente è espressamente invitato a comunicare al

suo medico o al suo farmacista qualsiasi effetto collaterale negativo non descritto nel foglietto illustrativo;

- f) un rinvio alla data di scadenza che figura sull'imballaggio corredato di:
- un'avvertenza contro qualsiasi superamento di tale data,
 - all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale,
 - all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;
- g) la data in cui il foglietto illustrativo è stato rivisto l'ultima volta.

2. In deroga al paragrafo 1, lettera b), l'autorità competente può decidere che alcune indicazioni terapeutiche non figurino sul foglietto illustrativo quando la divulgazione di tali informazioni possa comportare seri inconvenienti per il paziente.

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

1. Uno o più campioni o esemplari dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario, nonché il progetto di foglietto illustrativo, sono sottoposti alle autorità competenti in materia di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda per l'autorizzazione di immissione in commercio.

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, se del caso, 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 per l'educazione sanitaria, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.

Articolo 63

1. Le indicazioni di cui agli articoli 54, 59 e 62 circa l'etichettatura vengono redatte nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio.

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.

2. Il foglietto illustrativo viene redatto in termini chiari e comprensibili dagli utenti nella o nelle lingue ufficiali dello Stato in cui il prodotto è immesso in commercio e in modo da essere facilmente leggibile.

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

3. Le autorità competenti possono dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sulle etichette e sui foglietti illustrativi di medicinali specifici e di redigere il foglietto illustrativo nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro di immissione in commercio se il medicinale non è destinato ad essere fornito al paziente per l'autosomministrazione.

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.

Articolo 65

All'occorrenza la Commissione pubblica linee direttrici riguardanti, in particolare quanto segue:

- la formulazione di alcune avvertenze speciali per determinate categorie di medicinali,
- le esigenze d'informazione particolari riguardanti l'autosomministrazione,
- la leggibilità delle indicazioni che figurano sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo,

- l'impiego di codici per contraddistinguere ed autenticare i medicinali,
- l'elenco degli eccipienti che devono comparire nell'etichettatura dei medicinali e il modo di indicare detti eccipienti.

Le linee direttrici sono adottate mediante direttiva secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

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,
- il nome del fabbricante,
- 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.

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:

- denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici, seguita dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata conformemente all'articolo 1, punto 5,
- 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»,
- un suggerimento all'utente perché consulti un medico se i sintomi persistono durante l'utilizzazione del medicinale.

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.

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:

- a) medicinali soggetti a prescrizione medica che può essere o non può essere rinnovata;
- b) medicinali sottoposti a prescrizione medica speciale;
- c) medicinali soggetti a prescrizione limitativa, riservati a taluni ambienti specializzati.

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,
- 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.

Articolo 74

In occasione del rinnovo quinquennale dell'autorizzazione all'immissione in commercio o quando sono comunicati elementi nuovi alle autorità competenti, queste riesaminano ed eventualmente modificano la classificazione di un medicinale, applicando i criteri enumerati all'articolo 71.

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

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI*Articolo 76*

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.

Articolo 77

1. Gli Stati membri adottano tutte le disposizioni utili affinché la distribuzione all'ingrosso dei medicinali sia subordinata al possesso di un'autorizzazione ad esercitare l'attività di grossista di medicinali la quale precisi il luogo per cui è valida.

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.

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.

4. Su richiesta della Commissione o di uno Stato membro, gli Stati membri devono fornire qualsiasi informazione utile concernente le autorizzazioni individuali concesse a norma del paragrafo 1.

5. Il controllo dei soggetti autorizzati ad esercitare l'attività di grossista di medicinali e l'ispezione dei locali di cui dispongono sono effettuati sotto la responsabilità dello Stato membro che ha concesso l'autorizzazione.

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 idonee e sufficienti, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;
- 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;

- 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;
- e) conservare una documentazione, sotto forma di fatture oppure sotto forma informatica o sotto qualsiasi altra forma che riporti, per ogni operazione di entrata e di uscita, almeno le informazioni seguenti:
- data,
 - denominazione del medicinale,
 - quantitativo ricevuto o fornito,
 - nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;
- 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.

Articolo 81

Per quanto riguarda la fornitura di medicinali ai farmacisti ed alle persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico, gli Stati membri non impongono al titolare dell'autorizzazione di 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.

Inoltre, è necessario che tali obblighi siano giustificati, conformemente al trattato, da motivi di tutela della salute pubblica e siano proporzionati all'obiettivo di tale tutela.

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,
- la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale,
- il quantitativo fornito,
- il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario.

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.

Articolo 84

La Commissione pubblica linee direttrici in materia di buone pratiche di distribuzione. Essa consulta a tale scopo il comitato per le specialità medicinali e il comitato farmaceutico, istituito dalla decisione 75/320/CEE del Consiglio ⁽¹⁾.

Articolo 85

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

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,

⁽¹⁾ GU L 187 del 9.6.1975, pag. 23.

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

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.
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.

Articolo 88

1. Gli Stati membri vietano la pubblicità presso il pubblico dei seguenti medicinali:
 - quelli che possono essere forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica, conformemente al titolo VI,

- contenenti psicotropi o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali, come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971 e
- quelli che non possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico conformemente al paragrafo 2, secondo comma.

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.

Gli Stati membri vietano la menzione, nella pubblicità presso il pubblico, di indicazioni terapeutiche quali le seguenti:

- tubercolosi,
- malattie sessualmente trasmissibili,
- altre malattie infettive gravi,
- cancro ed altri tumori,
- insonnia cronica,
- diabete ed altre malattie del metabolismo.

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; essi possono tuttavia autorizzare una siffatta distribuzione in casi eccezionali per altri scopi.

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

- 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.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono prevedere che la pubblicità di un medicinale destinata al pubblico possa contenere soltanto la denominazione del medicinale, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentarla.

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 pregiudizievoli 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;
- 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;
- l) indichi che il medicinale ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio.

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.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono prevedere che la pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriberlo o a fornirlo possa contenere soltanto la denominazione del medicinale, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentarla.

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.

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 prescriberli 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.

2. L'ospitalità offerta in occasione di riunioni di promozione delle vendite deve sempre essere di livello ragionevole e secondaria rispetto allo scopo principale della riunione; essa non deve essere estesa a persone che non siano operatori sanitari.

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.

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 sempre essere di livello ragionevole e secondaria rispetto allo scopo scientifico principale della riunione; essa non deve essere estesa a persone che non siano operatori sanitari.

Articolo 96

1. Possono essere consegnati a titolo eccezionale campioni gratuiti solo alle persone autorizzate a prescriberli 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) 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;

d) ogni campione deve essere identico alla confezione più piccola messa in commercio;

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.

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.

Articolo 99

Gli Stati membri prendono le opportune misure per garantire l'applicazione delle disposizioni del presente titolo e determina-

no, in particolare, le sanzioni da applicare in caso di violazione delle disposizioni adottate in esecuzione del presente titolo.

Articolo 100

La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 13, paragrafo 2, ed 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.

Inoltre, ogni Stato membro può vietare nel proprio territorio qualsiasi pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 13, paragrafo 2, e all'articolo 14, paragrafo 1.

TITOLO IX

FARMACOVIGILANZA

Articolo 101

Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti atti ad incoraggiare i medici e gli altri operatori sanitari a comunicare alle autorità competenti i casi di presunti effetti collaterali negativi.

Gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici e gli altri operatori sanitari, riguardo alla comunicazione di casi di presunti effetti collaterali negativi gravi o imprevisti, in particolare quando tale comunicazione è una condizione per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 102

Ai fini dell'emanazione delle opportune decisioni normative riguardanti i medicinali autorizzati nella Comunità, tenuto conto delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali in condizioni normali d'impiego, gli Stati membri istituiscono un sistema di farmacovigilanza. Il sistema ha lo scopo di raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali per l'uomo, nonché valutare scientificamente tali informazioni.

Le informazioni devono essere collegate ai dati concernenti il consumo dei medicinali.

Il sistema deve anche tenere conto di tutte le eventuali informazioni sull'uso improprio o sull'abuso dei medicinali che possono avere ripercussioni sulla valutazione dei loro rischi e benefici.

Articolo 103

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, incaricata della farmacovigilanza.

Quest'ultima è incaricata di quanto segue:

- a) l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutti i presunti effetti collaterali negativi comunicate al personale della società e agli informatori scientifici siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione almeno in un luogo;
- b) l'elaborazione per le autorità competenti delle relazioni di cui all'articolo 104, nella forma stabilita da tali autorità, conformemente alla guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1;
- c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta dell'autorità competente di informazioni supplementari ai fini della valutazione degli effetti positivi e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale interessato;
- d) la trasmissione alle autorità competenti di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sulla sicurezza dei prodotti dopo l'autorizzazione.

Articolo 104

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare in modo dettagliato tutti i presunti effetti collaterali negativi osservati nel territorio comunitario o in un paese terzo.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia, qualunque presunto grave effetto collaterale negativo, segnalatogli da personale sanitario, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia, qualunque altro presunto grave effetto collaterale negativo che soddisfi i criteri di notificazione conformemente alla guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1, di cui si può ragionevolmente presumere che venga a conoscenza, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi verificatisi nel territorio di un paese terzo e segnalati da personale sanitario siano immediatamente notificati conformemente alla guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1, affinché le informazioni al riguardo siano messe a disposizione dell'Agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale è stato autorizzato, entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia.

5. Per i medicinali disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconosci-

mento previste dagli articoli 17 e 18 della presente direttiva e dall'articolo 28, paragrafo 4, della presente direttiva e per i medicinali per i quali è fatto riferimento alle procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34 della presente direttiva il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede inoltre a segnalare qualunque presunto grave effetto collaterale negativo verificatosi nella Comunità nella forma o frequenza da stabilire con lo Stato membro di riferimento o con un'autorità competente che agisce in vece dello Stato membro di riferimento, allo scopo di mettere tali informazioni a disposizione del suddetto Stato.

6. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, o come successivamente precisato nella guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1, è fatto obbligo di presentare alle autorità competenti le informazioni sugli effetti collaterali negativi in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza o immediatamente su richiesta, oppure ad intervalli regolari come da schema seguente: ogni sei mesi per i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione e successivamente ogni anno per i seguenti due anni e in coincidenza del primo rinnovo dell'autorizzazione. In seguito tali rapporti periodici vengono essere presentati ogni cinque anni assieme alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione. Essi contengono una valutazione scientifica dei benefici e dei rischi del medicinale in questione.

7. Dopo il rilascio dell'autorizzazione di immissione in commercio il titolare può chiedere una modificazione dei termini specificati nel presente articolo, conformemente alla procedura stabilita nel regolamento (CE) n. 541/95 della Commissione ⁽¹⁾.

Articolo 105

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, costituisce una rete informatizzata per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali in commercio nella Comunità per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.

2. Nell'utilizzare la rete di cui al paragrafo 1 gli Stati membri si adoperano affinché le segnalazioni dei presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi sul loro territorio siano messe immediatamente a disposizione dell'Agenzia e degli altri Stati membri e comunque entro quindici giorni di calendario dalla data della loro comunicazione.

3. Gli Stati membri garantiscono che tutte le segnalazioni di presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi sul loro territorio siano messe immediatamente a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comunque entro quindici giorni di calendario dalla data della loro comunicazione.

⁽¹⁾ GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 7. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 1146/98 (GU L 159 del 3.6.1998, pag. 31).

Articolo 106

1. Per agevolare lo scambio delle informazioni sulla farmacovigilanza all'interno della Comunità, la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, degli Stati membri e delle parti interessate, elabora una guida dettagliata per la raccolta, il controllo e la presentazione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi, che contiene anche i requisiti tecnici per lo scambio di dati relativi alla farmacovigilanza mediante sistemi elettronici e sulla base dei formati stabiliti a livello internazionale, ed inoltre pubblica un documento di riferimento alla terminologia medica concordata a livello internazionale.

Tale guida è pubblicata nel volume 9 della disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea e tiene conto dei lavori di armonizzazione svolti a livello internazionale nel campo della farmacovigilanza.

2. Per l'interpretazione delle definizioni di cui all'articolo 1, punti da 11 a 16, e dei principi di cui al presente titolo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti devono fare riferimento alla guida di cui al paragrafo 1.

Articolo 107

1. Qualora, a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza, uno Stato membro ritenga necessario sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione conformemente alla guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1, informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. In caso di urgenza lo Stato membro interessato può sospendere l'autorizzazione di un medicinale a condizione che informi l'Agenzia, la Commissione e gli altri Stati membri entro il giorno lavorativo seguente.

Articolo 108

Le modificazioni eventualmente necessarie per aggiornare le disposizioni degli articoli da 101 a 107 al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

TITOLO X

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

1. Per quanto concerne l'utilizzazione del sangue o del plasma umani come materia prima per la produzione dei medicinali, gli Stati membri prendono i provvedimenti necessari per evitare la trasmissione di malattie infettive. Purché rientrino nelle modificazioni di cui all'articolo 121, paragrafo 1, oltre all'uso di monografie della farmacopea europea sul sangue e sul plasma, tra tali provvedimenti figurano quelli raccomandati

dal Consiglio d'Europa e dall'Organizzazione mondiale della sanità, in particolare per quanto concerne la selezione ed il controllo dei donatori di sangue e di plasma.

2. Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari per assicurare che i donatori e i centri di donazione da cui provengono il sangue e il plasma umani siano sempre chiaramente identificabili.

3. Gli importatori devono inoltre fornire tutte le garanzie di sicurezza di cui ai paragrafi 1 e 2 per quanto riguarda il sangue ed il plasma umani provenienti dai paesi terzi.

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.

TITOLO XI

VIGILANZA E SANZIONI*Articolo 111*

1. Le autorità competenti dello Stato membro interessato si assicurano, con reiterate ispezioni, che le disposizioni di legge sui medicinali siano rispettate.

Le ispezioni vengono effettuate da agenti designati dalle competenti autorità, che devono essere autorizzati a quanto segue:

- a) procedere ad ispezioni degli stabilimenti di produzione e di commercio nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dell'effettuazione di controlli, in conformità dell'articolo 20;
- b) prelevare campioni;
- c) prendere conoscenza di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salvo le disposizioni in vigore negli Stati membri al 21 maggio 1975, che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del modo di preparazione.

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.

3. Gli agenti dell'autorità competente, dopo ciascuna ispezione prevista al paragrafo 1, redigono una relazione sull'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee diret-

trici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 47. Il tenore di queste relazioni è comunicato al fabbricante sottoposto all'ispezione.

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,
- 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 di un laboratorio di Stato o di un laboratorio destinato a tale scopo 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 di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato 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.

Articolo 116

Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, allorché risulti che il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, allorché l'effetto terapeutico sia assente, o allorché il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'effetto terapeutico è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

L'autorizzazione viene sospesa o revocata anche ove si riscontri che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'articolo 8, dell'articolo 10, paragrafo 1, e dell'articolo 11 sono errate o non sono state modificate in conformità dell'articolo 23, o quando non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112.

Articolo 117

1. Salvo il disposto dell'articolo 116, gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la vendita del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal commercio nei casi seguenti:

- a) risulta che il medicinale è nocivo secondo le usuali condizioni di impiego;
- b) è assente l'effetto terapeutico del medicinale;
- c) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) non sono stati effettuati i controlli sul medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, oppure non è stata rispettata un'altra condizione o obbligazione inerente alla concessione dell'autorizzazione di fabbricazione.

2. Le autorità competenti possono limitare il divieto di vendita e il ritiro dal commercio unicamente ai lotti oggetto di contestazione.

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.

Articolo 119

Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali omeopatici, salvo il disposto dell'articolo 14, paragrafo 3.

TITOLO XII

COMITATO PERMANENTE

Articolo 120

Le modificazioni necessarie per adeguare l'allegato I al progresso scientifico e tecnico sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2.

Articolo 121

1. La Commissione è assistita da un comitato permanente per i medicinali per uso umano per l'adeguamento al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi nel settore dei medicinali (in prosieguo: «il comitato permanente»).

2. Quando venga 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 di tre mesi.

3. Il comitato permanente adotta il proprio regolamento interno.

TITOLO XIII

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 122

Gli Stati membri prendono le opportune disposizioni affinché le autorità competenti interessate si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione di fabbricazione o per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Su domanda motivata, gli Stati membri comunicano immediatamente alle autorità competenti di un altro Stato membro le relazioni previste dall'articolo 111, paragrafo 3. Se lo Stato membro destinatario, dopo l'esame delle relazioni, ritiene di non poter accettare le conclusioni delle autorità competenti dello Stato membro in cui la relazione stessa è stata redatta, esso comunica alle competenti autorità interessate la decisione ed i motivi della stessa con la facoltà di chiedere informazioni supplementari. Gli Stati membri interessati si adoperano per giungere ad un accordo. Se necessario, in caso di grave disaccordo, la Commissione è informata da uno degli Stati membri interessati.

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.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica immediatamente agli Stati membri interessati, motivandolo, qualsiasi suo intervento volto a sospendere detta immissione o a ritirare il medicinale dal commercio, nel caso in cui esso sia dovuto a ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della sanità pubblica. Gli Stati membri assicurano che tale informazione sia resa nota all'Agenzia.

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.

4. La Commissione pubblica ogni anno un elenco dei medicinali proibiti nella Comunità.

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.

Ogni Stato membro pubblica nella propria Gazzetta ufficiale le autorizzazioni all'immissione in commercio e le decisioni di revoca.

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.

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.

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.

Fatto a Bruxelles, addì 6 novembre 2001.

Per il Parlamento europeo

La Presidente

N. FONTAINE

Per il Consiglio

Il Presidente

D. REYNERS

ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, TOSSICO-FARMACOLOGICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI

INTRODUZIONE

Le specifiche e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione d'immissione sul mercato presentata in conformità degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, si compongono di quattro parti secondo quanto stabilito nel presente allegato e nella guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, volume 2: Guida ad uso dei richiedenti per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti medicinali per uso umano negli Stati membri della Comunità europea.

Nella preparazione del fascicolo di domanda i richiedenti devono tener conto degli orientamenti stabiliti dalla Comunità in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e pubblicati dalla Commissione nel volume 3 Principi informativi relativi a qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, nonché ai supplementi: Orientamenti in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano.

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmacotossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate. Inoltre, ai fini del controllo continuo degli effetti positivi e negativi dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare deve presentare alle autorità competenti tutti i cambiamenti di dati, le nuove informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale e le relazioni di farmacovigilanza.

Le sezioni generali del presente allegato contengono i requisiti validi per tutti i medicinali; vi sono poi altre sezioni che contengono le disposizioni speciali per i radiofarmaci e per i medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici, e per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano. Le disposizioni speciali per i medicinali di origine biologica si applicano anche ai medicinali fabbricati secondo quanto previsto nell'elenco A e nel primo trattino dell'elenco B dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93.

Gli Stati membri si adoperano affinché tutte le prove 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 ⁽¹⁾.

PARTE 1

RIASSUNTO DEL FASCICOLO**A. Dati amministrativi**

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome della o delle sostanze attive, la forma farmaceutica, il modo di somministrazione, la concentrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e dei luoghi 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 numero di fascicoli di cui si compone la domanda e indicare, se del caso, i 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 sommari 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.

B. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11.

⁽¹⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

Il richiedente presenta inoltre anche campioni o esemplari della confezione messa in vendita, dell'etichetta e del foglio illustrativo del medicinale in questione.

C. Relazioni di esperti

In conformità del disposto dell'articolo 12, paragrafo 2, la parte chimica, farmaceutica e biologica, quella tossico-farmacologica e quella clinica della documentazione completa dovranno comprendere ciascuna la relazione di un esperto.

La relazione dell'esperto dovrebbe consistere in una valutazione critica della qualità del prodotto e degli studi effettuati su animali e sull'uomo e dovrebbe riportare tutti i dati utili ad una valutazione. Inoltre dev'essere formulata in modo da consentire al lettore una chiara comprensione delle proprietà, della qualità, dei metodi di controllo e delle specifiche proposte, della sicurezza, dell'efficacia, dei vantaggi e degli eventuali rischi connessi con il medicinale.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve profilo contenente tutti i dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma grafica o di tabelle. La relazione dell'esperto e il profilo contengono inoltre precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possiede le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto appone la data e la firma sotto la relazione ed allega una breve descrizione della sua formazione, delle qualifiche e della sua attività professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 2

PROVE CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE DEI MEDICINALI

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle competenti autorità; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, con eventuale schema in appoggio, la formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di fabbricazione; nel caso di procedimenti di prova già descritti nella farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione in virtù dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

1.1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:

- della/e sostanza/e attiva/e,
- del componente o dei componenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,
- degli elementi della forma farmaceutica destinati ad essere ingeriti o, in generale, somministrati al paziente, come capsule, gelatinose o no, suppositori, ecc.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme alla specialità.

1.2. Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere ricostituito con radionuclidi dopo fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formula destinata a portare o legare il radionuclide. Occorre specificare la fonte del radionuclide. Inoltre, vanno specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della ricostituzione.

Nel caso di un generatore, si intende per sostanze attive tanto il radionuclide progenitore che il radionuclide discendente.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):
- per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,
 - per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi 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 numero «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 ⁽¹⁾.

3. *Composizione quantitativa*

- 3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» di tutte le sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, 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 unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente 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 è stata definita nessuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività delle sostanze.

Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso.

Tali indicazioni vanno integrate:

- per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto del volume utilizzabile, se del caso dopo ricostituzione;
 - per le specialità che devono essere somministrate a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuto nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;
 - per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.
- 3.2. Le sostanze attive allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.
- 3.3. Nel caso di medicinali contenenti una sostanza attiva che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato in uno Stato membro, la quantità di una sostanza attiva formata da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso della frazione o delle frazioni attive della molecola. Successivamente, la composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati negli Stati membri sarà espressa nello stesso modo per la stessa sostanza attiva.
- 3.4. Nel caso di allergeni, la composizione quantitativa deve essere espressa in unità di attività biologica, fatta eccezione per gli allergeni ben definiti per i quali la concentrazione può essere espressa in termini di peso per unità di volume.
- 3.5. Ai radiofarmaci può non applicarsi, come al punto 3.3, il requisito di esprimere il contenuto in sostanza/e attiva/e in termini di peso di frazioni attive. 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 anche il tipo di radiazione.

4. *Sviluppo galenico*

- 4.1. Si deve fornire una spiegazione per quanto concerne la scelta della composizione, dei componenti e del recipiente e la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata con dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio alla fabbricazione.

⁽¹⁾ GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18. Direttiva modificata da ultimo dall'atto di adesione del 1985.

- 4.2. Per i radiofarmaci, tale indicazione deve comprendere un'analisi della purezza chimica/radiochimica e della sua relazione con la biodistribuzione.

B. Descrizione del metodo di fabbricazione

1. La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica non abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,
 - in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito,
 - la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione dei prodotti che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio,
 - l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito,
 - studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto,
 - nel caso di medicinali sterili, il processo di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzate.
2. La descrizione del metodo di fabbricazione dei kit radiofarmaceutici deve comprendere anche la descrizione della fabbricazione del kit e della procedura finale raccomandata per ottenere il medicinale radioattivo in questione.

Nel caso di radionuclidi occorre chiarire le reazioni nucleari coinvolte.

C. Controllo delle materie prime

1. Ai fini dell'applicazione della presente sezione, per «materie prime» si debbono intendere tutti i componenti del medicinale, nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati alla sezione A, punto 1.

Nel caso di:

- una sostanza attiva che non è descritta nella farmacopea europea, né nella farmacopea di uno Stato membro, oppure
- una sostanza attiva descritta nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro fabbricata con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato della qualità,

fabbricata da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. 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. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettere h) ed i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, comprendono i risultati delle prove, comprese le prove sui lotti, in particolare per le sostanze attive, che si riferiscono al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1.1. Materie prime descritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che figurano nella farmacopea stessa.

Per gli altri prodotti, ogni Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera h). In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno degli Stati membri sia stata preparata con un metodo che può lasciare impurità non controllate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità debbono essere segnalate con l'indicazione del limite massimo ammissibile e deve essere descritto un metodo adeguato di ricerca.

Le sostanze coloranti debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.

Qualora la specificazione di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi utilizzate nella monografia e dalla traduzione.

1.2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

- a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la farmacopea europea deve essere corredata da tutti i dati esplicativi necessari, e specialmente da quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata da una adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di sostanze che possono venir descritte soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;
- c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;
- d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili, ed in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o perturbare i risultati analitici;
- e) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale o umana, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;
- f) quando sono utilizzate sostanze di origine animale o umana, vanno descritti i metodi utilizzati per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni;
- g) per i radionuclidi va indicata la natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurità, l'elemento portante, nonché l'utilizzazione e l'azione specifica;
- h) sono indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo massimo di conservazione prima di procedere ad una nuova analisi.

1.3. Caratteri fisico-chimici in grado di modificare la biodisponibilità

Le seguenti informazioni, riguardanti sostanze attive iscritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

- forma cristallina e coefficienti di solubilità,
- dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione,
- stato di idratazione,
- coefficiente di separazione olio/acqua ⁽¹⁾.

I primi tre dati non riguardano le sostanze usate unicamente in soluzione.

2. Alle specialità medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e ai medicinali derivati dal sangue o plasma umano si applica il disposto del presente punto.

Ai fini del presente punto per «materia prima» s'intende ogni sostanza utilizzata nella fabbricazione del medicinale; essa comprende i costituenti del medicinale e, se del caso, del suo recipiente, come indicato sopra alla sezione A, punto 1, nonché i materiali di partenza quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o animale, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche. L'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.

La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la corrispondenza tra lotti del prodotto finito.

2.1. 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.

2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per le materie prime quali semenza, banche di cellule, donazioni di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, i materiali di partenza 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 l'eliminazione e/o l'inattivazione degli agenti potenzialmente patogeni. L'eliminazione va convalidata.

2.3. La produzione di vaccini deve basarsi, ogniqualvolta possibile, su un sistema di lotti di semenze standard (seed lot) e su banche di cellule prestabilite; per i sieri vanno utilizzate materie prime provenienti da pool definiti.

Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, qualora non risultasse sufficiente la dimostrazione della stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza, occorre dimostrare in fase di produzione le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi.

2.4. Per gli allergeni è necessario descrivere le specifiche e i metodi di controllo dei materiali di partenza nel modo più dettagliato possibile. La descrizione comprende dati riguardanti i metodi di raccolta, pretrattamento e conservazione.

2.5. 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.

È necessario utilizzare pool definiti di materiale di partenza.

3. Nel caso di radiofarmaci le materie prime comprendono materiali bersaglio di radiazioni.

D. **Provvedimenti specifici a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale**

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle direttrici ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i farmaci, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume III della raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.

⁽¹⁾ Le autorità competenti possono chiedere anche i valori pK/pH se ritengono che tali informazioni siano indispensabili.

E. Controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettere h) ed i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

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 debbono 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.

2. Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i metodi e criteri di ammissibilità pubblicati sotto forma di raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (Norme per i prodotti biologici) vanno presi come criterio orientativo per tutti i controlli delle fasi di produzione non specificati nella farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro.

Nel caso di vaccini inattivati o detossicati, l'inattivazione o la detossicazione deve essere controllata nel corso della fabbricazione di ogni partita, a meno che tale controllo non sia basato su una prova effettuata su animali da laboratorio la cui disponibilità è limitata. In quest'ultimo caso la prova deve essere effettuata fino a quando non sia dimostrata la costanza della fabbricazione e la correlazione con opportuni controlli in corso di fabbricazione; successivamente, tale prova viene sostituita dai controlli in corso di fabbricazione.

3. Nel caso di allergeni modificati o assorbiti, l'allergene deve essere caratterizzato qualitativamente e quantitativamente in una fase intermedia, possibilmente alla fine del processo di fabbricazione.

F. Controlli del prodotto finito

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, il lotto di fabbricazione di un medicinale è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte a una 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.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettere h) ed i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie per le forme farmaceutiche, i sieri immunologici, i vaccini e i radiofarmaci della farmacopea europea o, in mancanza, della farmacopea nazionale di uno Stato membro si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti. Per tutti i controlli dei medicinali di origine biologica quali i medicinali immunologici e dei medicinali derivati dal sangue o plasma umano che non sono contenuti nella farmacopea europea né nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, ci si atterrà ai metodi e criteri di ammissibilità pubblicati sotto forma di raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità nei Requisiti per le sostanze di origine biologica.

Se per le prove sono utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

1.1. Caratteri generali del prodotto finito

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogniqualvolta ciò si renda necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove fisico-chimiche o microbiologiche, i caratteri organolettici, i caratteri fisici come densità, pH, indice di rifrazione ecc. Per ciascuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, le norme e i limiti di tolleranza.

Le condizioni degli esperimenti, le strutture ed apparecchiature impiegate e le norme sono descritte con precisione quando non figurino nella farmacopea europea o in quella nazionale degli Stati membri; lo stesso dicasi per i casi in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.

Le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro della liberazione e della velocità di dissoluzione della sostanza o delle sostanze attive; questi studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

1.2. Identificazione e dosaggio della sostanza o delle sostanze attive

L'identificazione e il dosaggio della o delle sostanze attive devono essere eseguiti su un campione medio rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose considerate separatamente.

Salvo debita giustificazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il 5 % al momento della fabbricazione.

In base alle prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare i limiti di tolleranza massima in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito, validi fino alla fine del periodo di validità proposto.

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive, numerose o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni lotto di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Questa tecnica semplificata deve essere allora integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle competenti autorità di far verificare la conformità alla formula delle specialità poste in commercio.

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vitro o in vivo. Ove possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di tolleranza. Nel caso che le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essere eseguita in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

Quando dalle indicazioni fornite alla sezione B risulta un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito comprende, all'occorrenza, lo studio chimico ovvero tossico-farmacologico dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario, i componenti dell'eccipiente debbono essere almeno oggetto di una identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco allegato alla direttiva 78/25/CEE.

Formano obbligatoriamente oggetto di una prova limite superiore e inferiore i conservanti e di una prova limite superiore qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; l'eccipiente forma oggetto obbligatoriamente di una prova limite superiore e inferiore se è in grado di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4. Prove di innocuità

1. Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati abitualmente per verificare la qualità del prodotto.
2. Per tutti i controlli dei medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici, e dei medicinali derivati dal sangue o plasma umano che non sono contenuti nella farmacopea europea né nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, ci si atterrà ai metodi e criteri di ammissibilità pubblicati sotto forma di raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità nei Requisiti per le sostanze di origine biologica.

3. In caso di radiofarmaci è necessario descrivere la purezza radiochimica e dei radionuclidi e l'attività specifica. La differenza del contenuto di radioattività rispetto a quello indicato sull'etichetta non deve superare $\pm 10\%$.

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.

Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficacia del prodotto dopo che ne è stata ricostituita la radioattività. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radiochimica e radio-nuclidica del composto dopo la ricostituzione radioattiva. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari per la ricostituzione radioattiva.

G. Prove di stabilità

1. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettere g) e h), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Devono essere descritte le ricerche che hanno permesso di determinare le proposte relative alla durata di validità, alle condizioni di conservazione raccomandate e alle specifiche per la scadenza della validità.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione e di prova.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della durata di validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre indicare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione alla scadenza del periodo di validità.

Uno studio sull'interazione tra medicinali e recipiente deve essere presentato in tutti i casi in cui si possa prevedere il rischio di una tale interazione e specialmente quando si tratti di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

2. Quando per i medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici o i medicinali derivati dal sangue o plasma umano le prove di stabilità non possono essere eseguite sul prodotto finito, possono essere accettate prove indicative della stabilità eseguite in una fase intermedia della produzione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione. Occorre inoltre prevedere una valutazione della stabilità del prodotto finito basandosi su prove secondarie.
3. In caso di radiofarmaci vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radiocomposti. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

PARTE 3

PROVE TOSSICOLOGICHE E FARMACOLOGICHE

I. Introduzione

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione in virtù dell'articolo 8, terzo comma, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, sono forniti in conformità delle prescrizioni seguenti.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove di sicurezza siano eseguite in conformità dei principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nelle direttive 87/18/CEE ⁽¹⁾ e 88/320/CEE del Consiglio ⁽²⁾.

Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

- a) i limiti di tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni di impiego previste nell'uomo, effetti che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.

⁽²⁾ GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35. Direttiva modificata dalla direttiva 90/18/CEE della Commissione (GU L 11 del 13.1.1990, pag. 37).

- b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego prescritto per l'uomo sotto l'aspetto della posologia e dell'attività farmacologica. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici sia nell'elaborazione di metodi sperimentali sia nella valutazione dei risultati.

Inoltre, è necessario che al clinico venga illustrata l'efficacia terapeutica del prodotto.

2. Nei casi in cui un medicinale è destinato ad uso topico si deve studiarne il riassorbimento, tenendo altresì conto delle eventuali applicazioni del prodotto su una pelle che presenta lesioni e dell'assorbimento attraverso altre superfici. Solo quando si è dimostrato che in queste condizioni l'assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazione ripetuta per via generale, le prove di tossicità fetale e il controllo della funzione riproduttiva.

Tuttavia, se le prove cliniche dimostrano l'esistenza di assorbimento sistemico, si devono eseguire le prove tossicologiche sugli animali compresa, eventualmente, la prova di tossicità fetale.

Le prove di tolleranza locale dopo applicazioni ripetute devono in ogni caso essere particolarmente accurate e comportare esami istologici; si devono prendere in esame le ricerche sulla possibilità di sensibilizzazione e la cancerogenicità deve essere ricercata nei casi previsti alla sezione II E della presente parte.

3. Nel caso di medicinali di origine biologica quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti di questa parte devono essere adeguati, se necessario, ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve giustificare 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 o interferenza da anticorpi,
- valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio-fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora la sostanza incriminata non fosse la o le sostanze attive, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione della sostanza in questione.

4. Nel caso dei radiofarmaci si considera che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi ciò è una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci, nella terapia, ciò è invece una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare i requisiti del medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. La dose di radiazione assorbita deve essere calcolata secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per un determinato metodo di somministrazione.
5. Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un ingrediente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.
6. Qualora si possa ritenere probabile una degradazione significativa della sostanza medicinale durante la sua conservazione, occorre esaminare la tossicologia del prodotto della degradazione.

II. ESECUZIONE DELLE PROVE

A. Tossicità

1. Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità acuta 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 nella specialità stessa.

La prova di tossicità acuta deve essere eseguita su due o più specie di mammiferi di ceppo noto, salvo che sia giustificato il ricorso ad un'unica specie. Normalmente devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per la somministrazione all'uomo, mentre l'altra deve garantire un'esposizione sistemica alla sostanza attiva.

Devono essere studiati tutti i sintomi osservati, comprese le reazioni locali. Il periodo di osservazione degli animali da laboratorio è fissato dal ricercatore e deve essere adeguato a mettere in luce i danni ai tessuti o agli organi, oppure il ritorno alla norma, senza peraltro esporre gli animali a sofferenze prolungate; la sua durata è generalmente di quattordici giorni e comunque non inferiore a sette giorni. Tanto gli animali che muoiono nel periodo

di osservazione quanto gli animali sopravvissuti alla fine di esso sono sottoposti ad autopsia. Si deve procedere ad esami istopatologici di tutti gli organi che all'autopsia presentino alterazioni macroscopiche. Dagli animali utilizzati per lo studio si deve ricavare il massimo numero di informazioni.

Le prove sulla tossicità per somministrazione unica devono essere effettuate in modo da evidenziare, per quanto sia ragionevolmente possibile, i sintomi della tossicità acuta e le modalità della morte. Su specie adatte si deve effettuare una valutazione qualitativa della dose letale approssimativa e cercare informazioni sulla relazione dose/effetto, senza che sia peraltro necessario un elevato grado di precisione.

Studi di questo tipo possono fornire indicazioni sui possibili effetti di un iperdosaggio nell'uomo ed essere utili per elaborare studi sulla tossicità a dosi ripetute nelle specie animali adatte.

Nel caso di un'associazione di principi attivi si deve cercare di stabilire se si abbia un aumento della tossicità o se si producano nuovi effetti tossici.

2. *Tossicità per somministrazioni ripetute (tossicità «subacuta» e tossicità «cronica»)*

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomopatologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive, e a stabilire le condizioni della comparsa di tali interazioni in funzione della posologia.

In linea generale è utile che vengano fatte due prove: una a medio termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di applicazione clinica. Quest'ultima prova serve a stabilire i limiti di innocuità sperimentale del prodotto esaminato e dura per lo più da tre a sei mesi.

Per i medicinali che nell'uso clinico vanno somministrati a dose unica basterà una prova sola della durata da due a quattro settimane.

Se tuttavia, in relazione alle diversità della presumibile durata d'impiego nell'uomo, lo sperimentatore responsabile ritiene opportuno adottare periodi di sperimentazione diversi — per eccesso o per difetto — da quelli sopra indicati, è tenuto a fornire adeguata motivazione.

Lo sperimentatore deve inoltre fornire la giustificazione delle dosi scelte.

Le sperimentazioni per somministrazioni ripetute devono essere effettuate su due specie di mammiferi di cui una non roditrice e la scelta della via o delle vie di introduzione deve tener conto di quelle previste per l'impiego terapeutico e delle possibilità di assorbimento sistemico. Le modalità ed il ritmo delle somministrazioni devono essere chiaramente indicate.

È utile che la dose più alta sia scelta in modo da far comparire effetti tossici, giacché così le dosi più piccole permettono di fissare il margine di tolleranza del prodotto nell'animale.

Le condizioni sperimentali ed i controlli compiuti devono tener conto dell'importanza del problema preso in esame e permettere la stima dei limiti di fiducia ogniqualvolta ciò sia possibile, e comunque almeno nel caso di piccoli roditori.

La valutazione degli effetti tossici è fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crisi ematica e degli esami biochimici, specie quelli relativi agli organi emuntori nonché in base ai reperti autoptici correlati dei relativi esami istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove croniche a lungo termine possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel caso in cui l'esame della tossicità acuta e subacuta abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

B. **Esame della funzione riproduttiva**

Se dai risultati delle altre sperimentazioni effettuate emergono elementi atti a far sospettare effetti nocivi per la prole o alterazioni della fertilità maschile o femminile, la funzione riproduttiva dovrà essere adeguatamente controllata.

C. Tossicità embrio-fetale e perinatale

Questo studio consiste nell'esame dei fenomeni tossici, fra cui quelli teratogenici, osservabili nel prodotto del concepimento quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

Sebbene queste prove abbiano a tutt'oggi soltanto un limitato valore di previsione per quanto riguarda la trasposizione dei risultati alla specie umana, si ritiene che esse permettano di raccogliere informazioni importanti quando i risultati mettono in luce complicazioni quali riassorbimento, anomalie ecc.

La non realizzazione di tali prove, sia per i farmaci che abitualmente non trovano impiego nelle donne in età feconda, sia in altri casi, dovrà essere debitamente giustificata.

Gli studi di tossicità embrio-fetale devono essere 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.

Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, momento della somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere.

D. Potere mutageno

Lo studio del potere mutageno serve a rivelare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule con l'effetto di rendere diversi i successori, in modo permanente ed ereditario, dai rispettivi predecessori. Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza.

Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

E. Potere cancerogeno

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

- a) per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni;
- b) per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico a lungo termine abbiano provocato manifestazioni sospette;
- c) per le sostanze che durante le prove del potere mutageno o con altre brevi prove di cancerogenesi abbiano dato risultati sospetti.

Tali sperimentazioni possono anche essere richieste per le sostanze contenute in medicinali che devono essere somministrati regolarmente per un lungo periodo della vita del paziente.

Le modalità di sperimentazione saranno determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

F. Farmacodinamica

Si intende per farmacodinamica lo studio delle variazioni provocate dal farmaco nelle funzioni degli organismi, siano esse normali o sperimentalmente alterate.

Tale studio deve essere condotto in base a due principi distinti.

Il primo deve descrivere adeguatamente le azioni che sono alla base delle applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto o altro) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un prodotto viene presentato come dotato di un coefficiente terapeutico migliore, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

Il secondo deve dare una caratterizzazione generale del preparato tenendo in speciale considerazione le possibilità di effetti collaterali negativi. In genere, è opportuno considerare le principali funzioni della vita vegetativa e della vita di relazione e tale esplorazione deve essere tanto più approfondita quanto più le dosi capaci di provocare effetti collaterali negativi si avvicinano a quelle che determinano le azioni fondamentali per le quali la sostanza viene proposta.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione del loro valore euristico. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa degli effetti al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche.

Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce quelle interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico.

Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali negativi.

Quando in un'associazione entra una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

G. **Farmacocinetica**

Si intende per farmacocinetica la sorte che il prodotto subisce negli organismi. La farmacocinetica comprende lo studio dell'assorbimento, della ripartizione, della biotrasformazione e dell'escrezione della sostanza.

Lo studio di queste diverse fasi potrà essere effettuato con metodi fisici, chimici o biologici nonché mediante la rilevazione dell'attività farmacodinamica della sostanza stessa.

Le informazioni relative alla ripartizione e all'eliminazione (per esempio biotrasformazione ed escrezione) sono necessarie per i prodotti chemioterapici (antibiotici, ecc.) e per quei farmaci il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (specialmente dei numerosi mezzi diagnostici ecc.) nonché in tutti quei casi in cui le indicazioni contenute sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo.

Per i preparati dotati di effetti farmacodinamici, è necessario l'esame farmacocinetico.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e gli esami clinici lo giustificano.

H. **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.

I. **Medicinali di impiego medico ben noto**

Al fine di dimostrare che, conformemente all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), ii), i componenti di un prodotto medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche:

- a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono «di 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 d'interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata) e la coerenza delle valutazioni scientifiche. Pertanto per determinare se una sostanza sia o meno «di impiego medico ben noto» possono essere necessari tempi diversi a seconda dei casi. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia «di impiego medico ben noto» è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale nella Comunità.

- b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e deve contenere o rifarsi ad un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi ricerche, studi pre- e postmarketing e articoli scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare studi epidemiologici comparativi. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole.
- c) Occorre mettere in evidenza le eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché il livello di sicurezza si possa considerare accettabile nonostante tali lacune.
- d) La relazione dell'esperto deve spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che si intende mettere in commercio e si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
- e) L'esperienza post-marketing acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti costituisce una tematica di particolare rilievo, sulla quale il richiedente deve porre particolare enfasi.

PARTE 4

DOCUMENTAZIONE CLINICA

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, sono forniti in conformità delle disposizioni che seguono.

Per prova clinica si intende uno studio sistematico del medicinale effettuato su delle persone, siano esse volontari, malati o sani, al fine di scoprire o verificare gli effetti di e/o individuare eventuali reazioni dannose al prodotto oggetto della prova, e/o esaminarne l'assorbimento, la ripartizione, il metabolismo e l'escrezione al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del prodotto in questione.

Il vaglio delle domande di autorizzazione di immissione sul mercato sarà fondato su prove cliniche, comprese prove cliniche farmacologiche eseguite al fine di esaminare l'efficacia e la non nocività del prodotto alle normali condizioni di impiego, tenuto conto delle indicazioni terapeutiche del prodotto stesso nella terapia umana. I vantaggi terapeutici devono prevalere sui rischi potenziali.

A. Condizioni generali

Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, terzo comma, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire di formarsi un'opinione sufficientemente fondata e scientificamente valida sulla rispondenza della specialità ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato. Per questo motivo una prima condizione da osservare è che siano comunicati i risultati di tutte le prove cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.

Le prove cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni della parte 3 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico. Il responsabile deve fornirgli il fascicolo destinato all'investigatore, comprendente tutte le informazioni note prima dell'esecuzione della prova clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, nonché i risultati di precedenti prove cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; la relazione farmacologica e tossicologica completa deve essere fornita su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre porre in atto tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della prova il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.

B. Esecuzione delle prove

1. Buona prassi clinica

- 1.1. Tutte le fasi degli esami clinici, compresi gli studi di biodisponibilità e di bioequivalenza, devono essere predisposti, attuati e descritti secondo i principi della buona prassi clinica.
- 1.2. Tutte le prove cliniche devono essere eseguite secondo i principi etici fissati nell'attuale revisione della dichiarazione di Helsinki. In linea massima, occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato dato da ogni persona che si è sottoposta alle prove.

I protocolli di prova (compreso il modello statistico), le procedure seguite e la documentazione relativa devono essere presentati dal richiedente e/o dall'investigatore al comitato etico competente per parere. Le prove non saranno avviate prima che il comitato non abbia trasmesso il proprio parere scritto.

- 1.3. È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.
- 1.4. Nel caso di radiofarmaci, le prove cliniche saranno eseguite sotto la responsabilità di un medico autorizzato ad utilizzare radionuclidi a scopo sanitario.

2. *Archiviazione*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato del medicinale deve predisporre l'archiviazione della documentazione:

- a) l'investigatore deve accertarsi che i codici di identificazione dei pazienti siano archiviati per almeno quindici anni dopo il completamento o l'interruzione della prova;
- b) i dati riguardanti i pazienti ed altri dati relativi alle fonti dovranno essere archiviati dall'ospedale, dall'istituto o dal laboratorio privato per il periodo di tempo consentito;
- c) il responsabile o il proprietario dei dati conserverà tutta la documentazione relativa alla prova per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende:
 - il protocollo, la motivazione, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della prova, le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova, al medicinale di riferimento e/o al placebo utilizzati,
 - le procedure operative standard,
 - tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure,
 - il fascicolo destinato all'investigatore,
 - i moduli per la relazione delle prove per ogni paziente oggetto di prova,
 - la relazione finale,
 - eventuale(i) certificato(i) di verifica dello studio;
- d) il responsabile o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Vanno documentati eventuali cambiamenti di proprietà dei dati.

Tutti i dati e i documenti devono essere immediatamente disponibili su richiesta delle autorità competenti.

C. **Presentazione dei risultati**

1. I dati forniti per ogni prova clinica debbono essere sufficientemente particolareggiati per consentire la formulazione di un giudizio obiettivo:
 - il protocollo, compresa la motivazione, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della prova, 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,
 - l'elenco dello/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, qualifiche, titoli e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compresa la scheda personale per ogni paziente oggetto di prova,
 - la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di prove multicentro, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.
2. I dati particolareggiati delle prove cliniche devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni summenzionate. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

3. Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni prova indicando:
 - a) il numero dei pazienti trattati, ripartiti per sesso;
 - b) la scelta e la composizione per età dei gruppi sottoposti ad esame e prove comparative;
 - c) il numero dei pazienti nei riguardi dei quali le prove sono state interrotte prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;
 - d) in caso di prove 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,
 - non abbia ricevuto un trattamento terapeutico che comporta sostanze medicinali;
 - e) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
 - f) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo di mestruazione, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;
 - g) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;
 - h) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.
4. Il ricercatore 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, posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego ed ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentro deve formulare, nelle sue conclusioni, un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del prodotto oggetto dello studio.
5. Inoltre, l'investigatore dovrà sempre segnalare le osservazioni fatte circa:
 - a) gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di privazione;
 - b) le accertate interazioni con altri farmaci somministrati contemporaneamente;
 - c) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalla prova;
 - d) eventuali casi di decesso verificatisi durante la prova o nel periodo immediatamente successivo.
6. Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle previste per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia terapeutica della combinazione proposta.
7. La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle prove si producono effetti imprevisti, occorre eseguire e studiare ulteriori prove precliniche tossicologiche e farmacologiche.

Nel caso di medicinali destinati ad una somministrazione prolungata occorre fornire ragguagli sulle eventuali modifiche intervenute nell'azione farmacologica dopo somministrazione ripetuta, nonché sulla fissazione della posologia a lungo termine.

D. **Farmacologia clinica**

1. *Farmacodinamica*

L'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia deve essere dimostrata; tale dimostrazione comprende:

- la correlazione posologia-reazione ed il suo sviluppo nel tempo,
- la giustificazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,
- se del caso, le modalità di azione.

Occorre descrivere l'azione farmacodinamica non correlata con l'efficacia.

L'accertamento di un effetto farmacodinamico nell'uomo non autorizza, da solo, alcuna conclusione circa un eventuale effetto terapeutico.

2. *Farmacocinetica*

Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

- assorbimento (quota e dimensioni),
- distribuzione,
- metabolismo,
- escrezione.

Occorre descrivere particolari caratteristiche cliniche comprendenti le implicazioni dei dati cinetici per la posologia, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

3. *Interazioni*

Se il prodotto deve essere correntemente impiegato simultaneamente con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Qualora esistano interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche tra la sostanza in questione ed altre sostanze medicinali oppure sostanze quali alcool, caffeina, tabacco o nicotina, che possono essere prese simultaneamente, oppure qualora siano probabili tali interazioni, esse vanno esaminate e descritte, in particolare dal punto di vista della loro importanza clinica e della relazione con la dichiarazione riguardante le interazioni contenuta nel sommario delle caratteristiche del prodotto presentato in conformità dell'articolo 11, punto 5.6.

E. **Biodisponibilità/bioequivalenza**

La valutazione della biodisponibilità va eseguita in tutti i casi in cui si imponga, ad esempio nel caso in cui la dose terapeutica sia prossima alla dose tossica oppure quando prove precedenti hanno rivelato anomalie che possono essere correlate con proprietà farmadamiche, quali un assorbimento variabile.

Inoltre, in caso di necessità si procede a valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza del medicinale di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

F. **Efficacia e sicurezza nell'uso clinico**

1. In generale, le prove cliniche devono essere effettuate sotto forma di «controlled clinical trials» (prove cliniche controllate) e, ove possibile, randomizzate; va giustificata ogni altra forma di prova. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico. Così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di una nuova sostanza medicinale con quella di un medicinale già applicato di cui sia comunemente noto il valore terapeutico, piuttosto che con quella di un placebo.

Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratti di prove in cui l'effetto del medicinale non sia obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare distorsioni, ricorrendo soprattutto a metodi di prova randomizzati e double insu.

2. Il protocollo della prova deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici utilizzati, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla validità statistica della prova), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare distorsioni, in particolare i metodi di casualità. L'impiego di un gran numero di pazienti nel corso di una prova non deve in nessun caso essere considerato atto a sostituire una accurata prova controllata.
3. Le dichiarazioni cliniche circa l'efficacia e la non nocività alle normali condizioni di impiego di un medicinale non possono essere accettate quali prove valide, qualora esse non siano comprovate scientificamente.

4. Il valore dei dati relativi all'efficacia e alla non nocività alle normali condizioni di impiego di una specialità è molto maggiore se i dati stessi sono stati forniti da ricercatori diversi, competenti ed indipendenti.
5. Per i vaccini e i sieri la situazione immunologica e l'età del campione di prova e l'epidemiologia locale sono criteri della massima importanza che devono essere sorvegliati e descritti particolareggiatamente nel corso di tutta la prova.

Per i vaccini vivi attenuati le prove cliniche devono poter rivelare la trasmissione potenziale dell'agente immunologico dal soggetto vaccinato a quello non vaccinato. In caso di possibilità di trasmissione occorre studiare la stabilità genotipica e fenotipica dell'agente immunologico.

Per i vaccini e i medicinali immunologici gli studi a posteriori includono test immunologici appropriati e se del caso l'esame degli anticorpi.

6. La relazione dell'esperto deve esaminare la validità dei metodi di valutazione e la pertinenza delle diverse prove ai fini della valutazione della sicurezza.
7. Occorre presentare singolarmente ed esaminare tutte le manifestazioni di segno opposto, compresi valori di laboratorio che esulano dalla norma:
 - in termini globali,
 - in funzione della natura, della gravità e della casualità degli effetti.
8. Occorre procedere ad una valutazione critica della sicurezza relativa, tenendo presenti le reazioni dannose, rispetto ai seguenti elementi:
 - la patologia che deve essere trattata,
 - altri approcci terapeutici,
 - caratteristiche particolari di determinati sottogruppi di pazienti,
 - dati preclinici relativi alla tossicologia e alla farmacologia.
9. Occorre presentare raccomandazioni per le condizioni d'impiego in modo da ridurre l'incidenza degli effetti collaterali negativi.

G. Documentazione per domande in circostanze eccezionali

Quando, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sulla qualità, l'efficacia e la non nocività del medicinale nelle normali condizioni di impiego in quanto:

- i casi per i quali sono indicati i medicinali di cui trattasi sono tanto rari che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire le informazioni complete,
- il grado di sviluppo della scienza non consente di dare le informazioni complete,
- i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali dati informativi,

l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata alle seguenti condizioni:

- a) il richiedente porta a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procederà ad una nuova valutazione del profilo effetti positivi/negativi;
- b) il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero; nel caso di radiofarmaci la somministrazione può essere eseguita unicamente da una persona debitamente autorizzata;
- c) il foglio illustrativo unito al medicinale e tutte le altre informazioni di carattere sanitario debbono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, non esistono ancora sufficienti elementi di informazioni sul medicinale considerato.

H. Esperienza successiva all'immissione sul mercato

1. Se il medicinale in questione è già autorizzato in altri paesi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni dannose a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o le stesse sostanze attive, eventualmente con riferimento alle dosi di utilizzazione. Occorre fornire anche eventuali informazioni riguardanti studi condotti a livello internazionale sulla sicurezza del medicinale in questione.

Ai fini del presente punto, per «reazione dannosa» si intende una reazione nociva e involontaria che si verifica alle dosi normalmente somministrate all'uomo ai fini di profilassi, diagnosi o terapia della patologia in questione oppure ai fini di modificare le funzioni fisiologiche.

2. Nel caso di vaccini già autorizzati in altri paesi occorre fornire, ove possibile, le informazioni riguardanti il controllo dei soggetti vaccinati per valutare la prevalenza della patologia in questione rispetto ai soggetti non vaccinati.
3. Nel caso di medicinali immunologici occorre individuare il tipo di risposta in situazione di maggiore esposizione agli antigeni.

I. Medicinali di impiego medico ben noto

Al fine di dimostrare che, conformemente all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), ii), i componenti di un prodotto medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia, si applicano le seguenti regole specifiche:

- a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono «di 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 d'interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata) e la coerenza delle valutazioni scientifiche. Pertanto per determinare se una sostanza sia o meno «di impiego medico ben noto» possono essere necessari tempi diversi a seconda dei casi. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia «di impiego medico ben noto» è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale nella Comunità.
 - b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di efficacia e deve contenere o rifarsi ad un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi ricerche, studi pre- e postmarketing e articoli scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare studi epidemiologici comparativi. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole.
 - c) Occorre mettere in evidenza le eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile nonostante tali lacune.
 - d) La relazione dell'esperto deve spiegare quale sia la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che si intende mettere in commercio e si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
 - e) L'esperienza post-marketing acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti costituisce una tematica di particolare rilievo, sulla quale il richiedente deve porre particolare enfasi.
-

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 ⁽¹⁾
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 ⁽²⁾
	1° gennaio 1995 ⁽³⁾
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 ⁽⁴⁾
	1° gennaio 1998 ⁽⁵⁾
Direttiva 1999/82/CE	1° gennaio 2000
Direttiva 1999/83/CE	1° marzo 2000
Direttiva 2000/38/CE	5 dicembre 2001

⁽¹⁾ Termine relativo alla Grecia, alla Spagna ed al Portogallo.

⁽²⁾ Eccezione fatta per la sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.

⁽³⁾ Termine relativo alla sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.

⁽⁴⁾ Eccezione fatta per l'articolo 1, punto 6.

⁽⁵⁾ 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								
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						
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 bis, punti da 1 a 5.3										
art. 11, punto 5.4.	art. 4 bis, punti da 1 a 5.4.			art. 3							
art. 11, punti da 5.5. a 6.4.	art. 4 bis, punti da 5.5. a 6.4.										
art. 11, punto 6.5.	art. 4 bis, punto 6.6.										
art. 11, punto 7	art. 4 bis, punto 6.5.										
art. 11, punti 8 e 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								

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. 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 bis										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 bis										
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								

art. 36			art. 15 bis								
art. 37			art. 15 ter								
art. 38			art. 15 quater								
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 bis								
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
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		

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. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		
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				
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	
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					
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								

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. 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								
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 bis								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato I		allegato									
allegato II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—