P9_TA(2024)0220

Codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano

Risoluzione legislativa del Parlamento europeo del 10 aprile 2024 sulla proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Procedura legislativa ordinaria: prima lettura)

(C/2025/1328)

Il Parlamento europeo,

— vista la proposta della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio (COM(2023)0192),

— visti l'articolo 294, paragrafo 2, l'articolo 114, paragrafo 2, e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del trattato sul funzionamento dell'Unione europea, a norma dei quali la proposta gli è stata presentata dalla Commissione (C9-0143/2023),

— visto l'articolo 294, paragrafo 3, del trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

— visto il parere del Comitato economico e sociale europeo del 25 ottobre 2023 ([1]),

— previa consultazione del Comitato delle regioni,

— visto l'articolo 59 del suo regolamento,

— visto il parere della commissione per l'industria, la ricerca e l'energia,

— vista la lettera della commissione giuridica,

— vista la relazione della commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare (A9-0140/2024),

1. adotta la posizione in prima lettura figurante in appresso;

2. chiede alla Commissione di presentargli nuovamente la proposta qualora la sostituisca, la modifichi sostanzialmente o intenda modificarla sostanzialmente;

3. incarica la sua Presidente di trasmettere la posizione del Parlamento al Consiglio e alla Commissione nonché ai parlamenti nazionali.

([1]) GU C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Posizione del Parlamento europeo definita in prima lettura il 10 aprile 2024 in vista dell'adozione della direttiva (UE) 2024/... del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114, paragrafo 1, e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo,

visto il parere del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria,

considerando quanto segue:

(1) La legislazione farmaceutica generale dell'Unione è stata istituita nel 1965 con il duplice obiettivo di tutelare la sanità pubblica e armonizzare il mercato interno dei medicinali. Da allora tale legislazione si è notevolmente sviluppata, ma tutte le revisioni si sono fondate su detti obiettivi generali. Tale legislazione disciplina il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali per uso umano definendo le condizioni e le procedure per l'immissione e la permanenza sul mercato. Un principio fondamentale consiste nel fatto che un'autorizzazione all'immissione in commercio è concessa soltanto ai medicinali aventi un rapporto rischi/benefici positivo dopo una valutazione della loro qualità, sicurezza ed efficacia.

(2) La revisione esaustiva più recente ha avuto luogo tra il 2001 e il 2004, mentre successivamente sono state adottate revisioni mirate in materia di monitoraggio dopo l'autorizzazione (farmacovigilanza) e medicinali falsificati. A quasi 20 anni dall'ultima revisione esaustiva, il settore farmaceutico è cambiato ed è diventato più globalizzato, in termini sia di sviluppo che di fabbricazione. Inoltre la scienza e la tecnologia si sono evolute rapidamente. Tuttavia continuano a esistere esigenze mediche insoddisfatte, ossia malattie senza trattamenti o con trattamenti non ottimali ***o altamente onerosi, oppure con trattamenti indirizzati soltanto a sottopopolazioni di una malattia***. Inoltre alcuni pazienti potrebbero non beneficiare dell'innovazione perché i medicinali possono non essere accessibili in termini di prezzi o non essere immessi in commercio nello Stato membro interessato. Esiste inoltre una maggiore consapevolezza in merito all'impatto ambientale dei medicinali. Più di recente, la pandemia di COVID-19 ha messo a dura prova il quadro esistente. **[Em. 1]**

(2 bis) La presente direttiva dovrebbe contribuire all'attuazione dell'approccio «One Health», sottolineando la ben nota interconnessione tra salute umana, animale ed ecosistemica e la necessità di tenere conto di queste tre dimensioni nell'affrontare le minacce per la sanità pubblica. Le sollecitazioni e il degrado ambientali, compresa la perdita di biodiversità, contribuiscono alla trasmissione di malattie tra gli esseri umani e gli animali nonché al loro carico di malattia. Inoltre, l'inquinamento da principi attivi farmaceutici influisce negativamente sulla qualità delle acque e degli ecosistemi, ponendo rischi per la sanità pubblica a livello mondiale. **[Em. 2]**

(3) La presente revisione si colloca nel contesto dell'attuazione della strategia farmaceutica per l'Europa e mira a: promuovere l'innovazione, in particolare per le esigenze mediche insoddisfatte, riducendo nel contempo gli oneri normativi e l'impatto ambientale dei medicinali; ***creare un contesto attraente per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali nell'Unione;*** garantire l'accesso***, anche economico,*** dei pazienti a medicinali innovativi e consolidati, con particolare attenzione al miglioramento della sicurezza dell'approvvigionamento e alla risposta ai rischi di carenze, tenendo conto delle sfide dei mercati più piccoli dell'Unione; e creare un sistema equilibrato e competitivo che mantenga i medicinali a prezzi accessibili per i sistemi sanitari ***e i pazienti***, premiando nel contempo l'innovazione. **[Em. 3]**

(3 bis) Parallelamente a tale revisione, l'Unione dovrebbe rafforzare l'ecosistema farmaceutico europeo per accelerare la ricerca e lo sviluppo di un nuovo medicinale e sostenere l'innovazione attraverso la creazione di partenariati pubblico-privato e la proliferazione di istituti ospedalieri universitari, centri di eccellenza e biocluster. **[Em. 4]**

(3 ter) Una serie di programmi dell'Unione può essere utilizzata per finanziare progetti di ricerca farmaceutica, quali Orizzonte Europa, InvestEU, EU4Health, la politica di coesione e il programma Europa digitale. L'Unione dovrebbe inoltre dare priorità, nella sua agenda di ricerca, alla partecipazione a collaborazioni tra paesi che consentano alla ricerca transnazionale di soddisfare le esigenze di sanità pubblica. **[Em. 5]**

(4) La presente revisione si concentra sulle disposizioni pertinenti per il conseguimento dei suoi obiettivi specifici; contempla pertanto tutte le disposizioni fatta eccezione per quelle relative ai medicinali falsificati, ai ~~medicinali~~ ***prodotti*** omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale. Ciò nonostante, per motivi di chiarezza, è necessario sostituire la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([1]) con una direttiva nuova. Le disposizioni relative ai medicinali falsificati, ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale sono pertanto mantenute nella presente direttiva senza modificarne la sostanza rispetto alle armonizzazioni precedenti. Tuttavia, alla luce dei cambiamenti della governance dell'Agenzia, il comitato dei medicinali vegetali è sostituito da un gruppo di lavoro. **[Em. 6]**

(5) Lo scopo principale delle norme relative all'autorizzazione, alla fabbricazione, alla sorveglianza, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica. Tali norme dovrebbero inoltre garantire la libera circolazione dei medicinali e l'eliminazione degli ostacoli al commercio di medicinali per tutti i pazienti nell'Unione.

(6) Il quadro normativo per l'uso ***umano*** dei medicinali dovrebbe tener conto altresì delle esigenze delle imprese del settore farmaceutico e del commercio dei medicinali all'interno dell'Unione, senza compromettere la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali. **[Em. 7]**

(7) L'UE e tutti i suoi Stati membri, in veste di parti della convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità, sono vincolati dalle disposizioni di detta convenzione nella misura delle competenze loro spettanti. Ciò comprende il diritto di accesso all'informazione di cui all'articolo 21 e il diritto di godere del migliore stato di salute possibile senza discriminazioni fondate sulla disabilità di cui all'articolo 25.

(8) La presente revisione mantiene il livello di armonizzazione conseguito. Laddove necessario e opportuno, riduce ulteriormente le disparità residue, stabilendo norme relative alla sorveglianza e al controllo dei medicinali e ai diritti e ai compiti che spettano alle autorità competenti degli Stati membri per garantire il rispetto degli obblighi di legge. Alla luce dell'esperienza acquisita nell'applicazione della legislazione farmaceutica dell'Unione e nella valutazione del suo funzionamento, il quadro normativo deve essere adattato al progresso scientifico e tecnologico, alle attuali condizioni di mercato e alla realtà economica all'interno dell'Unione. Gli sviluppi scientifici e tecnologici stimolano l'innovazione e lo sviluppo di medicinali, anche per i settori terapeutici nei quali vi sono ancora esigenze mediche insoddisfatte. Al fine di sfruttare tali sviluppi, il quadro farmaceutico dell'Unione dovrebbe essere adattato per rispondere a sviluppi scientifici, quali la genomica, e per accogliere medicinali all'avanguardia, ad esempio medicinali personalizzati, ***nuovi trattamenti sanitari*** e la trasformazione tecnologica, come l'analisi dei dati, gli strumenti digitali e il ricorso all'intelligenza artificiale. Tali adeguamenti contribuiscono anche alla competitività dell'industria farmaceutica dell'Unione. **[Em. 8]**

(8 bis) La presente direttiva dovrebbe mirare a rafforzare l'autonomia strategica aperta dell'Unione per quanto riguarda i suoi obiettivi di sanità pubblica. L'aumento delle sperimentazioni cliniche condotte nell'UE e la produzione locale di principi attivi farmaceutici favorirebbero un ecosistema sanitario europeo più resiliente e sostenibile. **[Em. 9]**

(9) I medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico dovrebbero essere soggetti alle medesime condizioni di qualsiasi altro medicinale per quanto riguarda la loro qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio per quanto concerne le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e le prescrizioni in materia di qualità e farmacovigilanza. Tuttavia, tenuto conto delle loro caratteristiche uniche, a tali medicinali si applicano anche prescrizioni specifiche. Tali prescrizioni, attualmente stabilite in normative distinte, dovrebbero essere integrate nel quadro giuridico farmaceutico generale al fine di garantire la chiarezza e la coerenza di tutte le misure applicabili a tali medicinali. Inoltre, poiché alcuni medicinali autorizzati per uso pediatrico sono autorizzati dagli

([1]) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

Stati membri, è opportuno integrare nella presente direttiva disposizioni specifiche. ***È opportuno adoperarsi per affrontare i problemi riscontrati relativamente ai medicinali per uso pediatrico, come la mancata realizzazione tempestiva degli studi clinici pediatrici e la mancata acquisizione dei dati richiesti per l'autorizzazione all'immissione in commercio, che comportano ritardi significativi nell'approvazione dei medicinali per uso pediatrico rispetto a quelli per adulti.*** **[Em. 10]**

(10) Il sistema di una direttiva e di un regolamento per la legislazione farmaceutica generale dovrebbe essere mantenuto per evitare la frammentazione della legislazione nazionale sui medicinali per uso umano, dato che la legislazione si basa su un sistema di autorizzazioni all'immissione in commercio a livello nazionale, da parte degli Stati membri, e di Unione. Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, rilasciate dagli Stati membri, sono concesse e gestite sulla base delle leggi nazionali che attuano la legislazione farmaceutica dell'Unione. Dalla valutazione della legislazione farmaceutica generale non è emerso che la scelta dello strumento giuridico abbia causato problemi specifici o creato una mancanza di armonizzazione. Inoltre da un parere della piattaforma REFIT ([2]) del 2019 è emerso che gli Stati membri non erano favorevoli a trasformare la direttiva 2001/83/CE in un regolamento.

(11) La direttiva dovrebbe operare in sinergia con il regolamento per consentire l'innovazione e promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'Unione, in particolare delle piccole e medie imprese. A tale proposito si propone un sistema equilibrato di incentivi che premia l'innovazione, in particolare nei settori nei quali si registrano esigenze mediche insoddisfatte, ~~e~~ l'innovazione che raggiunge i pazienti e migliora l'accesso in tutta l***'Unione e l'innovazione che deriva dallo sviluppo nell'***Unione. Al fine di rendere il sistema normativo più efficiente e favorevole all'innovazione, la direttiva mira altresì a ridurre gli oneri amministrativi e a semplificare le procedure per le imprese. **[Em. 11]**

(11 bis) La presente direttiva dovrebbe essere coerente con gli obiettivi dell'Unione in materia di promozione della ricerca, dell'innovazione, della digitalizzazione, del commercio, dello sviluppo internazionale e della competitività industriale. **[Em. 12]**

(12) Le definizioni e l'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE dovrebbero essere chiariti al fine di conseguire livelli elevati di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e di colmare le potenziali lacune normative, senza modificare l'ambito di applicazione generale ***o incidere sulle competenze nazionali in materia***, dovute agli sviluppi scientifici e tecnologici, ad esempio i prodotti a basso volume, la fabbricazione «al letto del paziente» o i medicinali personalizzati che non comportano un processo di fabbricazione industriale. **[Em. 13]**

(13) Per evitare la duplicazione delle prescrizioni per i medicinali nella presente direttiva e nel regolamento, le norme generali in materia di qualità, sicurezza ~~ed~~***,*** efficacia ***e rischio ambientale*** dei medicinali stabilite nella presente direttiva si applicano ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e anche ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. Pertanto, le prescrizioni per una domanda relativa a un medicinale sono valide per entrambi; inoltre le norme relative al regime di prescrizione, alle informazioni sul prodotto, alla protezione normativa e le norme in materia di fabbricazione, fornitura, pubblicità, sorveglianza e altre prescrizioni nazionali sono applicabili ai medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. **[Em. 14]**

(14) Al fine di stabilire se un prodotto rientri nella definizione di medicinale occorre valutare caso per caso, tenendo conto dei fattori indicati nella presente direttiva, quali la presentazione del prodotto o le sue proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche.

(15) Per tener conto sia dell'emergere di nuove terapie che del numero crescente di prodotti cosiddetti «limite» tra il settore dei medicinali e altri settori, è opportuno modificare talune definizioni e deroghe al fine di evitare qualsiasi dubbio in merito alla legislazione applicabile***. Nei casi in cui vi sia ancora una mancanza di chiarezza dello status normativo di un prodotto, le autorità competenti o l'Agenzia e i pertinenti organi consultivi responsabili di altri quadri normativi, in particolare i dispositivi medici e le sostanze di origine umana, dovrebbero avviare consultazioni. In tali casi, il compendio di cui al regolamento (UE) 2024/1938 del Parlamento europeo e del Consiglio*** ([3]) ***dovrebbe essere consultato, se del caso. Se, in seguito alla consultazione del compendio, persistono dubbi sullo status normativo, gli organismi pertinenti dovrebbero consultarsi ulteriormente per stabilire tale status normativo. La Commissione e gli Stati membri dovrebbero agevolare la***

([2]) Gli sforzi dell'UE per semplificare la legislazione – Indagine annuale sugli oneri 2019 (solo in EN), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Regolamento (UE) 2024/1938 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 giugno 2024, sui parametri di qualità e sicurezza per le sostanze di origine umana destinate all'applicazione sugli esseri umani e che abroga le direttive 2002/98/CE e 2004/23/CE (GU L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI:http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

cooperazione tra l'Agenzia, le autorità nazionali competenti e gli organi consultivi istituiti da altre normative dell'Unione. I pareri e le raccomandazioni dell'Agenzia e degli enti consultivi pertinenti sullo status normativo del prodotto dovrebbero essere messi a disposizione del pubblico dopo che sono avvenute le consultazioni. Con lo stesso obiettivo di chiarire le situazioni in cui un prodotto rientra pienamente nella definizione di medicinale e risponde anche alla definizione di altri prodotti regolamentati, si applicano le norme relative ai medicinali di cui alla presente direttiva. Inoltre, per garantire la chiarezza delle norme applicabili, è altresì opportuno migliorare la coerenza della terminologia della legislazione farmaceutica e indicare chiaramente i prodotti esclusi dall'ambito di applicazione della presente direttiva. **[Em. 15]**

(16) La nuova definizione di sostanza di origine umana (SoHo), di cui al [regolamento sulle sostanze di origine umana] comprende qualsiasi sostanza raccolta dal corpo umano in qualsiasi modo, indipendentemente dal fatto che contenga o meno cellule e che rientri nella definizione di «sangue», «tessuto» o «cellula», ad esempio il latte materno umano, il microbiota intestinale e qualsiasi altra sostanza di origine umana che potrebbe essere applicata sugli esseri umani in futuro. Tali sostanze di origine umana, diverse dai tessuti e dalle cellule, possono diventare medicinali derivati da sostanze di origine umana, diversi dai medicinali per terapie avanzate, quando la sostanza di origine umana è sottoposta a un processo industriale che comporta la sistematizzazione, la riproducibilità e operazioni effettuate su base ripetitiva o per lotti, dando luogo a un prodotto di coerenza standardizzata. Quando un processo riguarda l'estrazione di un principio attivo dalla sostanza di origine umana, diversa da tessuti e cellule, o la trasformazione di una sostanza di origine umana, diversa da tessuti e cellule, mediante la modifica delle sue proprietà intrinseche, anche il prodotto che ne deriva dovrebbe essere considerato un medicinale derivato da sostanze di origine umana. Quando un processo riguarda la concentrazione, la separazione o l'isolamento di elementi nella preparazione di componenti del sangue, ciò non dovrebbe essere considerato una modifica delle loro proprietà intrinseche.

(17) Per fugare ogni dubbio, la sicurezza e la qualità degli organi umani destinati ai trapianti sono disciplinate unicamente dalla direttiva 2010/53/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ([4]) e la sicurezza e la qualità delle sostanze di origine umana destinate alla procreazione medicalmente assistita sono disciplinate esclusivamente dal [regolamento sulle sostanze di origine umana o, laddove non in vigore, dalla direttiva 2004/23/CE].

(18) Dovrebbero essere esclusi dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico ***e di un farmacista ospedaliero***, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente, assicurando al tempo stesso che non siano violate le pertinenti norme dell'Unione relative alla qualità e alla sicurezza («esenzione ospedaliera»). L'esperienza ha dimostrato che esistono notevoli differenze nell'applicazione dell'esenzione ospedaliera tra gli Stati membri. Al fine di migliorare ***e armonizzare*** l'applicazione dell'esenzione ospedaliera la presente direttiva introduce misure per la raccolta, la comunicazione dei dati e il riesame annuale di tali dati da parte delle autorità competenti e la loro pubblicazione da parte dell'Agenzia in un archivio. Inoltre l'Agenzia dovrebbe presentare una relazione sull'attuazione dell'esenzione ospedaliera sulla base dei contributi degli Stati membri al fine di valutare l'opportunità di istituire un quadro adattato per taluni medicinali per terapie avanzate meno complessi ~~che sono stati sviluppati e utilizzati nel contesto dell'esenzione ospedaliera~~. Quando un'autorizzazione per la fabbricazione e l'uso di un medicinale per terapia avanzata in regime di esenzione ospedaliera è revocata a causa di preoccupazioni relative alla sicurezza, le autorità competenti informano le autorità competenti degli altri Stati membri. ***Le autorità competenti dovrebbero sostenere le istituzioni accademiche e i soggetti senza scopo di lucro attraverso i requisiti della clausola di esenzione ospedaliera.*** **[Em. 16]**

(18 bis) L'Agenzia dovrebbe istituire un programma con l'obiettivo di guidare i soggetti accademici e i soggetti senza scopo di lucro durante l'intera procedura di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. Tale programma dovrebbe potersi basare sui risultati del programma pilota dell'Agenzia volto a rafforzare il sostegno agli sviluppatori accademici e senza scopo di lucro di medicinali per terapie avanzate, avviato nel settembre 2022. **[Em. 17]**

(19) È opportuno che la presente direttiva lasci impregiudicate le disposizioni della direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio ([5]), anche per quanto riguarda la giustificazione e l'ottimizzazione della protezione dei pazienti e di altre persone soggetti a esposizione medica a radiazioni ionizzanti. Nel caso di radiofarmaci utilizzati per la terapia, le norme in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio, posologia e somministrazione devono

([4]) Direttiva 2010/45/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 luglio 2010, relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti (GU L 207 del 6.8.2010, pag. 14).

([5]) Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio, del 5 dicembre 2013, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom (GU L 13 del 17.1.2014, pag. 1).

rispettare in particolare le prescrizioni della direttiva secondo cui le esposizioni di volumi bersaglio devono essere programmate individualmente, con un'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine terapeutico perseguito con l'esposizione.

(20) Nell'interesse della sanità pubblica, si dovrebbe consentire l'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale soltanto in presenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per tale medicinale e se la qualità, sicurezza ~~ed~~***,*** efficacia ***e il rischio ambientale*** di detto medicinale sono ~~state dimostrate~~***stati dimostrati***. Tuttavia è opportuno prevedere un'esenzione da tale obbligo in situazioni caratterizzate dall'urgente necessità di somministrare un medicinale per rispondere alle esigenze specifiche di un paziente o alla dispersione confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. In particolare, per rispondere ad esigenze speciali, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati ad escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, preparati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità. Gli Stati membri dovrebbero inoltre avere la facoltà di autorizzare temporaneamente la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta a una dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. **[Em. 18]**

(21) Le decisioni di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o di altro tipo. In casi eccezionali, gli Stati membri dovrebbero tuttavia essere in grado di vietare l'uso nel proprio territorio di medicinali.

(22) Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dimostrano che l'efficacia terapeutica del medicinale prevale sui rischi potenziali. Il rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali sarà valutato al momento della loro immissione in commercio e in qualsiasi altro momento in cui l'autorità competente lo ritenga opportuno.

(22 bis) È opportuno prestare particolare attenzione alla composizione delle sperimentazioni cliniche per garantire l'equità di genere e dati clinici completi. **[Em. 19]**

(23) Poiché le sole forze di mercato si sono rivelate insufficienti a stimolare una ricerca adeguata come pure lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali per la popolazione pediatrica, è stato predisposto un sistema di obblighi, premi e incentivi.

(24) Per i nuovi medicinali o quando si sviluppano indicazioni pediatriche di medicinali già autorizzati protetti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare è pertanto necessario introdurre l'obbligo di presentare i risultati degli studi effettuati presso la popolazione pediatrica conformemente ad un piano d'indagine pediatrica approvato, oppure la prova dell'ottenimento di una deroga o un differimento, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oppure di una domanda riguardante una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione. Tuttavia, per evitare di esporre i bambini a sperimentazioni cliniche inutili o a causa della natura dei medicinali, tale obbligo non dovrebbe applicarsi ai medicinali generici o ai medicinali biologici simili e ai medicinali autorizzati mediante la procedura di impiego medico ben noto, né ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale autorizzati mediante le procedure semplificate di registrazione previste dalla presente direttiva. **[Em. 20]**

(25) Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego di un medicinale in pazienti pediatrici da autorizzare a norma del presente regolamento siano stati sviluppati correttamente, le autorità competenti dovrebbero verificarne la conformità al piano di indagine pediatrica approvato e a eventuali deroghe e differimenti nella fase di convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

(26) Al fine di premiare la conformità rispetto a tutte le misure incluse nel piano di indagine pediatrica approvato, per i prodotti coperti da un certificato protettivo complementare, se le informazioni sul prodotto comprendono informazioni pertinenti sui risultati degli studi condotti, è opportuno concedere un premio sotto forma di una proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare istituito dal [regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio ([6]) - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato].

([6]) Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 10).

(27) Alcune informazioni e alcuni documenti che devono normalmente essere presentati con una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbero essere richiesti se un medicinale è un medicinale generico o un medicinale biologico simile (biosimilare) che è autorizzato o è stato autorizzato nell'Unione. Sia i medicinali generici che quelli biosimilari sono importanti per garantire l'accesso ai medicinali da parte di una popolazione più ampia di pazienti ***a prezzi più accessibili*** e per creare un mercato interno competitivo. In una dichiarazione congiunta, le autorità degli Stati membri hanno confermato che l'esperienza acquisita con medicinali biosimilari approvati negli ultimi 15 anni ha dimostrato che, in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, essi sono comparabili al loro medicinale di riferimento e sono pertanto intercambiabili e possono essere utilizzati in sostituzione del prodotto di riferimento (o viceversa) o sostituiti da un altro medicinale biosimilare del medesimo medicinale di riferimento. **[Em. 21]**

(28) L'esperienza ha dimostrato che è opportuno definire in modo preciso i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove tossicologiche e farmacologiche o degli studi clinici per ottenere l'autorizzazione per un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato, garantendo nel contempo che le imprese innovatrici non siano svantaggiate. Per tali categorie specifiche di medicinali, una procedura semplificata consente ai richiedenti di basarsi sui dati presentati dai richiedenti precedenti e quindi di presentare soltanto una certa documentazione specifica.

(29) Per i medicinali generici deve essere dimostrata soltanto l'equivalenza del medicinale generico rispetto al medicinale di riferimento. Per i medicinali biologici, soltanto i risultati delle prove e degli studi di comparabilità sono forniti alle autorità competenti. Per i medicinali ibridi, ossia nei casi in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico o presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento, i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento. Lo stesso vale per i medicinali bioibridi, ossia nei casi in cui un medicinale biosimilare presenta variazioni di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale biologico di riferimento. In queste ultime due situazioni, il collegamento scientifico stabilisce che la sostanza attiva del medicinale ibrido non differisce in modo significativo per quanto riguarda le proprietà sotto il profilo della sicurezza o dell'efficacia. In caso di differenze significative per quanto concerne tali proprietà, il richiedente deve presentare una domanda completa.

(30) Il processo decisionale normativo in materia di sviluppo, autorizzazione e sorveglianza dei medicinali può essere sostenuto dall'accesso ai dati sanitari, compresi i dati del mondo reale, ossia i dati sanitari generati al di fuori degli studi clinici, così come dall'analisi di tali dati, se del caso. Le autorità competenti dovrebbero essere in grado di utilizzare tali dati anche attraverso l'infrastruttura interoperabile dello spazio europeo di dati sanitari. ***I dati generati attraverso metodi in silico, quali la modellizzazione e la simulazione computazionale, la modellizzazione molecolare, la modellizzazione meccanica, il gemello digitale e l'intelligenza artificiale, se del caso, potrebbero essere utilizzati anche per sostenere il processo decisionale normativo.*** **[Em. 22]**

(31) La direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ([7]) stabilisce disposizioni sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici in base ai principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento. Qualsiasi studio che comporti il ricorso ad animali e che offra informazioni essenziali sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale dovrebbe prendere in considerazione i principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento per quanto riguarda il trattamento e l'utilizzo di animali vivi a fini scientifici, e dovrebbe essere ***utilizzato solo se necessario ed essere*** ottimizzato in modo da fornire i risultati più soddisfacenti con l'utilizzo del minor numero possibile di animali***. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbe effettuare sperimentazioni animali qualora siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale. Qualora non siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale, i richiedenti che utilizzano la sperimentazione animale dovrebbero assicurare che i principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento della sperimentazione animale a fini scientifici siano stati applicati a tutti gli studi sugli animali condotti a sostegno della domanda di autorizzazione***. Le procedure di tali sperimentazioni dovrebbero essere concepite in modo da evitare dolore, sofferenza, angoscia o danni prolungati per gli animali e dovrebbero seguire gli orientamenti disponibili dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH). In particolare il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio e il titolare di una tale autorizzazione dovrebbero tenere conto dei principi stabiliti nella direttiva 2010/63/UE, compreso, ove possibile, il ricorso a metodologie di approccio nuove in sostituzione della sperimentazione animale. In tale contesto possono figurare a titolo esemplificativo ma non esaustivo: modelli in vitro, quali sistemi microfisiologici compresi organi su chip (organ-on-chip), modelli di coltura cellulare (2D e 3D), modelli di organoidi e di cellule staminali umane, strumenti in silico o metodi ***di raggruppamento e*** del «read-across»***, di uova acquatiche nonché specie invertebrate***. **[Em. 23]**

([7]) Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33).

(32) Dovrebbero essere predisposte procedure per facilitare, ove possibile, la sperimentazione animale congiunta, al fine di evitare inutili ~~duplicazioni di~~ sperimentazioni che utilizzano animali vivi disciplinate dalla direttiva 2010/63/UE. I richiedenti e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero compiere ogni sforzo possibile per riutilizzare i risultati di studi condotti su animali e rendere pubblicamente disponibili i risultati ottenuti da tali studi. Per le domande semplificate i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero fare riferimento agli studi pertinenti condotti per il medicinale di riferimento. **[Em. 24]**

(33) Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche, in particolare quelle eseguite al di fuori dell'Unione, su medicinali destinati ad essere autorizzati nell'Unione, al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è opportuno verificare che tali sperimentazioni siano state eseguite nel rispetto dei principi di buona pratica clinica e dei requisiti in campo etico equivalenti alle disposizioni di del regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ([8]).

(34) In determinate circostanze le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate, subordinatamente a obblighi o condizioni specifici, nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali. In circostanze analoghe, per i medicinali con un'autorizzazione all'immissione in commercio standard la legislazione dovrebbe consentire l'autorizzazione di nuove indicazioni terapeutiche nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali. In linea di principio i prodotti autorizzati nel rispetto di determinate condizioni o in circostanze eccezionali dovrebbero soddisfare le prescrizioni previste per un'autorizzazione all'immissione in commercio standard, fatta eccezione per le deroghe o le condizioni specifiche indicate nella pertinente autorizzazione all'immissione in commercio condizionata o eccezionale, ed essere soggetti a un riesame specifico del rispetto delle condizioni o degli obblighi specifici imposti. I motivi di rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio si dovrebbero applicare *mutatis mutandis* a tali casi.

(34 bis) Se la valutazione del rischio ambientale è incompleta o non sufficientemente documentata per un medicinale autorizzato prima del 30 ottobre 2005, dovrebbe essere possibile revocare l'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio. Tuttavia, prima di prendere qualsiasi decisione in merito alla revoca, occorre prestare la dovuta attenzione per evitare di limitare l'accesso dei pazienti a tali medicinali. **[Em. 25]**

(35) Fatta eccezione per i medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione centralizzata istituita dal [regolamento (UE) n. 726/2004 riveduto], un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale dovrebbe essere rilasciata da un'autorità competente in uno Stato membro. Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari per i richiedenti e per le autorità competenti, una valutazione completa e approfondita di una domanda di autorizzazione per un medicinale dovrebbe essere effettuata un'unica volta. È quindi opportuno stabilire procedure speciali per il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali. Inoltre dovrebbe essere possibile presentare la stessa domanda in parallelo in più Stati membri ai fini di una valutazione comune sotto la guida di uno degli Stati membri interessati.

(36) È inoltre opportuno stabilire norme nell'ambito delle procedure in questione per risolvere senza indebiti ritardi eventuali disaccordi tra le autorità competenti in un gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate per i medicinali («gruppo di coordinamento»). In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, dovrebbe essere effettuata una valutazione scientifica della questione a livello di Unione per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati. Tale decisione dovrebbe essere adottata secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.

(37) In alcuni casi di disaccordo grave che non possa essere risolto, la questione dovrebbe essere portata a un livello superiore ed essere oggetto di un parere scientifico da parte dell'Agenzia, che sia poi attuato mediante una decisione della Commissione.

(38) Per garantire una migliore tutela della sanità pubblica ed evitare un'inutile duplicazione degli sforzi nell'esame delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, gli Stati membri dovrebbero elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni. Inoltre uno Stato membro dovrebbe poter sospendere l'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.

([8]) Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1).

(39) Nell'interesse di un accesso più ampio possibile ai medicinali, uno Stato membro che abbia interesse a ricevere l'accesso a un determinato medicinale in fase di autorizzazione attraverso procedure decentrate e di mutuo riconoscimento dovrebbe essere in grado di unirsi a tale procedura.

(40) Nei casi in cui un richiedente non chiede l'autorizzazione per un medicinale nel contesto della procedura di mutuo riconoscimento in un dato Stato membro, per aumentare la disponibilità di medicinali, in particolare sui mercati più piccoli, dovrebbe essere possibile che detto Stato membro autorizzi, per ragioni giustificate di sanità pubblica, l'immissione in commercio del medicinale in questione.

(41) Riguardo ai medicinali generici il cui medicinale di riferimento ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura centralizzata, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero poter scegliere, a determinate condizioni, tra le due procedure. Analogamente dovrebbe rimanere disponibile la possibilità di avvalersi della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata per determinati medicinali, anche se costituiscono un'innovazione terapeutica o se arrecano un beneficio alla società o ai pazienti. Poiché i medicinali generici rappresentano una parte importante del mercato dei medicinali, il loro accesso al mercato dell'Unione dovrebbe essere agevolato alla luce dell'esperienza acquisita; pertanto, le procedure per includere altri Stati membri interessati in tale procedura dovrebbero essere ulteriormente semplificate.

(42) La semplificazione delle procedure non dovrebbe incidere sulle norme o sulla qualità della valutazione scientifica dei medicinali al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia degli stessi e di conseguenza il periodo di valutazione scientifica dovrebbe rimanere. Tuttavia è prevista la riduzione del periodo complessivo per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio da 210 a 180 giorni.

(43) Gli Stati membri dovrebbero garantire un finanziamento adeguato delle autorità competenti affinché queste possano svolgere i loro compiti a norma della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Inoltre gli Stati membri dovrebbero garantire che le autorità competenti assegnino risorse adeguate ai fini dei loro contributi ai lavori dell'Agenzia, tenendo conto della remunerazione basata sui costi che ricevono dall'Agenzia.

(44) Per quanto concerne l'accesso ai medicinali, le precedenti modifiche della legislazione farmaceutica dell'Unione hanno affrontato questa questione prevedendo una valutazione accelerata delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio o consentendo l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per i medicinali che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte. Sebbene tali misure abbiano accelerato l'autorizzazione di terapie innovative e promettenti ***in alcuni settori***, ***alcune priorità in materia di sanità pubblica non sono ancora state affrontate e*** tali medicinali non sempre raggiungono i pazienti, per i quali, nell'Unione, si continuano a registrare livelli diversi di accesso ai medicinali. L'accesso dei pazienti ai medicinali dipende da numerosi fattori. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a commercializzare un medicinale in tutti gli Stati membri; essi possono decidere di non commercializzare i propri medicinali in uno o più Stati membri o di ritirarli da uno o più di questi ultimi***, spesso per motivi commerciali***. Le politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, le dimensioni della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali sono altri fattori che incidono sull'immissione sul mercato e sull'accesso dei pazienti. ***Inoltre, un contesto normativo complesso e gli oneri amministrativi associati possono impedire alle PMI, agli istituti di ricerca e alle istituzioni accademiche di sviluppare trattamenti innovativi promettenti e di richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.*** **[Em. 26]**

(44 bis) Al fine di aumentare la disponibilità di medicinali e contribuire a ridurre le disparità di accesso all'interno dell'Unione, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dovrebbero presentare, su richiesta, una domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso negli Stati membri. **[Em. 27]**

(45) Affrontare la disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali e l'accessibilità economica di questi ultimi è diventata una priorità fondamentale della strategia farmaceutica per l'Europa, come sottolineato anche dalle conclusioni del Consiglio ([9]) e da una risoluzione del Parlamento europeo ([10]). Gli Stati membri hanno chiesto meccanismi e incentivi riveduti per lo sviluppo di medicinali adattati al livello delle esigenze mediche insoddisfatte, garantendo nel contempo la sostenibilità dei sistemi sanitari, l'accesso dei pazienti ai medicinali e la disponibilità di medicinali a prezzi accessibili in tutti gli Stati membri. ***Monitorare e valutare l'accesso ai medicinali a livello dell'Unione è importante per comprendere i risultati ottenuti attraverso gli incentivi.*** **[Em. 28]**

([9]) Conclusioni del Consiglio sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici dell'Unione europea e degli Stati membri (GU C 269 del 23.7.2016, pag. 31). Conclusioni del Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente (2021/C 269 I/02).

([10]) Risoluzione del Parlamento europeo, del 2 marzo 2017, sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali (2016/2057 (INI)); risoluzione del Parlamento europeo, del 17 settembre 2020, sulla penuria di medicinali - come affrontare un problema emergente (2020/2071(INI)).

(46) L'accesso comprende anche l'accessibilità economica. A tale proposito, la legislazione farmaceutica dell'Unione rispetta la competenza degli Stati membri in termini di fissazione dei prezzi e di rimborso. In modo complementare, mira ad avere un impatto positivo sull'accessibilità economica e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari con misure a sostegno della concorrenza esercitata dai medicinali generici e biosimilari. La concorrenza da parte dei medicinali generici e biosimilari dovrebbe inoltre, a sua volta, aumentare l'accesso dei pazienti ai medicinali.

(46 bis) Gli Stati membri applicano procedure e misure diverse in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso dei medicinali. Tali procedure e misure incidono in modo significativo sull'accesso ai medicinali, in particolare per quanto riguarda la velocità di accesso. Analogamente, gli Stati membri applicano procedure e misure specifiche per promuovere la concorrenza dei medicinali generici e biosimilari. Tenuto conto delle competenze degli Stati membri e delle disparità che si possono osservare nell'accesso ai medicinali in tutta l'Unione, è opportuno accordare maggiore priorità allo scambio delle migliori pratiche tra le autorità nazionali competenti in tale settore. A tale riguardo, la Commissione dovrebbe svolgere un ruolo particolare nell'agevolare lo scambio delle migliori pratiche. **[Em. 29]**

(47) Al fine di garantire il dialogo tra tutti gli attori del ciclo di vita dei medicinali, le discussioni sulle questioni politiche relative all'applicazione delle norme concernenti la proroga della protezione normativa dei dati ~~per l'immissione sul mercato~~ si svolgono in seno al comitato farmaceutico. Se necessario, la Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico. **[Em. 30]**

(48) Sebbene le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso siano di competenza degli Stati membri, la strategia farmaceutica per l'Europa ha annunciato azioni volte a sostenere la cooperazione degli Stati membri per migliorare l'accessibilità economica***. Sebbene il prezzo pagato all'interno di un determinato Stato membro rifletta la preferenza del sistema sanitario nazionale, un maggiore coordinamento in materia di fissazione dei prezzi e appalti potrebbe contribuire a un accesso più equo e tempestivo ai medicinali, anche per gli Stati membri con un potere d'acquisto inferiore. La Commissione può sostenere iniziative quali l'iniziativa Beneluxa sulla politica farmaceutica e la dichiarazione di La Valletta***. La Commissione ha trasformato il gruppo costituito dalle autorità nazionali responsabili della fissazione dei prezzi e dei rimborsi e dai soggetti pubblici pagatori dell'assistenza sanitaria (NCAPR) da forum ad hoc a cooperazione volontaria continua con l'obiettivo di scambiare informazioni e migliori pratiche in materia di fissazione dei prezzi, pagamenti e politiche di appalto al fine di migliorare l'accessibilità economica e l'efficacia in termini di costi dei medicinali e la sostenibilità del sistema sanitario. La Commissione è altresì impegnata a intensificare tale cooperazione e a sostenere ulteriormente lo scambio di informazioni tra le autorità nazionali, anche in materia di appalti pubblici di medicinali, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri in questo ambito. La Commissione ***dovrebbe emanare orientamenti su come attuare al meglio i criteri dell'offerta economicamente più vantaggiosa negli appalti pubblici, al fine di garantire il miglior rapporto qualità/prezzo piuttosto che considerare il solo criterio del prezzo più basso. La Commissione*** può inoltre invitare i membri del NCAPR a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico in merito a temi che possono incidere sulle politiche di fissazione dei prezzi o di rimborso, come l'incentivo all'immissione sul mercato. ***Gli appalti congiunti dovrebbero mirare a non avere un impatto negativo sull'accesso ai medicinali per i paesi che non partecipano alla procedura di gara in questione.*** **[Em. 31]**

(49) Gli appalti congiunti, all'interno di un paese o tra paesi, possono migliorare l'accesso, l'accessibilità economica e la sicurezza dell'approvvigionamento di medicinali, in particolare per i paesi di dimensioni inferiori. Gli Stati membri interessati agli appalti congiunti di medicinali possono avvalersi della direttiva 2014/24/UE ([11]), che fissa procedure di acquisto per gli acquirenti pubblici, dell'accordo di aggiudicazione congiunta ([12]) e della proposta di revisione del regolamento finanziario ([13]). Su richiesta degli Stati membri la Commissione può sostenere gli Stati membri interessati agevolando il coordinamento per consentire l'accesso ai medicinali per i pazienti nell'Unione

([11]) Direttiva 2014/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 26 febbraio 2014, sugli appalti pubblici e che abroga la direttiva 2004/18/CE (GU L 94 del 28.3.2014, pag. 65).

([12]) Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE.

([13]) COM(2022) 223 final.

come pure lo scambio di informazioni, in particolare per quanto riguarda i medicinali per le malattie rare e croniche. ***In caso di appalti congiunti di medicinali come contromisura medica in caso di gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, si applica il regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio*** ([14])**. [Em. 32]**

(50) È necessario stabilire una definizione basata su criteri del concetto di «esigenza medica insoddisfatta» al fine di incentivare lo sviluppo di medicinali in settori terapeutici attualmente poco serviti. Al fine di garantire che il concetto di esigenza medica insoddisfatta rispecchi gli sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali in materia di malattie scarsamente servite, ***e di evitare estensioni della protezione dei dati che non sarebbero in linea con questo obiettivo a causa di un'interpretazione poco chiara della nozione di «esigenza medica insoddisfatta»,*** la Commissione dovrebbe specificare ~~e aggiornare, mediante atti di esecuzione,~~ i criteri di «metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento», di «morbilità o mortalità che rimane elevata» e di «popolazione di pazienti interessata» a seguito di una valutazione scientifica da parte dell'Agenzia. L'Agenzia chiederà il contributo di un'ampia serie di autorità o organismi attivi lungo tutto il ciclo di vita dei medicinali nel quadro del processo di consultazione istituito a norma del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e terrà conto anche delle iniziative scientifiche a livello UE o tra Stati membri relative all'analisi delle esigenze mediche insoddisfatte, al carico di malattia e alla definizione delle priorità per la ricerca e lo sviluppo. ***L'Agenzia dovrebbe inoltre chiedere il contributo di altri portatori di interessi pertinenti, comprese le popolazioni di pazienti interessate.*** I criteri di «esigenza medica insoddisfatta» possono essere successivamente utilizzati dagli Stati membri per individuare settori terapeutici specifici di interesse***, ma non devono avere alcun effetto automatico sulle decisioni degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso dei medicinali, che dovrebbero tenere conto di fattori, in particolare la valutazione delle tecnologie sanitarie, diversi dalla definizione di cui alla presente direttiva***. **[Em. 33]**

(50 bis) Il concetto di morbilità nella definizione del concetto di «esigenza medica insoddisfatta» dovrebbe comprendere una molteplicità di fattori. La morbilità dovrebbe essere intesa in modo da includere gli aspetti della qualità della vita dei pazienti, l'elevato carico di malattia e trattamento e l'incapacità di svolgere le attività quotidiane. La valutazione delle «esigenze mediche insoddisfatte» dovrebbe pertanto tenere conto dei dati pertinenti sull'esperienza del paziente. **[Em. 34]**

(51) L'inclusione di nuove indicazioni terapeutiche per un medicinale autorizzato contribuisce all'accesso dei pazienti a terapie supplementari e dovrebbe pertanto essere incentivata.

(51 bis) È opportuno sostenere il riposizionamento di medicinali non protetti da brevetto per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, in quanto può ampliare l'accesso in maniera economicamente accessibile, offrendo benefici significativi ai pazienti. **[Em. 35]**

(52) Per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ~~iniziale~~ di medicinali contenenti una sostanza attiva nuova, dovrebbe essere incentivata la presentazione di sperimentazioni cliniche che includano come comparatore un trattamento esistente basato su evidenze, al fine di promuovere la generazione di evidenze cliniche comparative che siano pertinenti e possano di conseguenza sostenere le successive valutazioni delle tecnologie sanitarie e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso da parte degli Stati membri. ***Le autorità nazionali competenti e l'Agenzia dovrebbero promuovere, ove possibile, l'uso di studi comparativi che mettano a confronto la nuova sostanza attiva con il trattamento esistente nel fornire consulenza normativa prima del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali.*** **[Em. 36]**

(53) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe garantire***, nell'ambito delle sue responsabilità,*** forniture appropriate e continue di un medicinale per tutta la sua durata di vita~~, indipendentemente dal fatto che il medicinale sia coperto o meno da un incentivo alla fornitura~~. **[Em. 37]**

(54) Le microimprese, le piccole e medie imprese (PMI), i soggetti senza scopo di lucro o i soggetti aventi un'esperienza limitata nel contesto del sistema dell'Unione dovrebbero beneficiare di un periodo supplementare per ~~commercializzare~~***presentare una domanda di fissazione del prezzo e di rimborso di*** un medicinale negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida ~~al fine di ottenere una protezione normativa dei dati supplementare~~***e qualora uno Stato membro l'abbia richiesto***. **[Em. 38]**

(55) ~~Nell'applicare le disposizioni relative agli incentivi all'immissione sul mercato,~~ I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero compiere tutti gli sforzi possibili per conseguire un approvvigionamento di medicinali concordato di comune accordo in funzione delle esigenze dello Stato membro interessato, senza ritardare indebitamente l'altra parte o impedirle di godere dei diritti ad essa conferiti dalla presente direttiva. **[Em. 39]**

([14]) ***Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag.26).***

~~(56) Gli Stati membri hanno la possibilità di derogare alla condizione dell'immissione nel loro territorio ai fini della proroga della protezione dei dati per l'immissione sul mercato. Ciò può avvenire mediante una dichiarazione di non obiezione alla proroga del periodo di protezione normativa dei dati. Ciò dovrebbe verificarsi, in particolare, nelle situazioni in cui l'immissione in un determinato Stato membro sia materialmente impossibile o perché vi sono particolari motivi per cui uno Stato membro desidera che l'immissione avvenga in un momento successivo.~~ **[Em. 40]**

(57) ~~Il rilascio della documentazione degli~~***La domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso negli*** Stati membri ~~relativa alla proroga della protezione dei dati ai fini dell'approvvigionamento di medicinali in tutti gli Stati membri in cui è valida un'autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare la deroga alle condizioni per tale proroga,~~ non pregiudica in alcun momento le competenze degli Stati membri per quanto concerne l'approvvigionamento, la fissazione dei prezzi dei medicinali o la loro inclusione nell'ambito di applicazione dei regimi nazionali di assicurazione malattia. ~~Gli Stati membri non rinunciano alla possibilità di chiedere il rilascio o l'approvvigionamento del prodotto in questione in qualsiasi momento prima, durante o dopo la proroga del periodo di protezione dei dati.~~ **[Em. 41]**

(58) Una modalità alternativa di dimostrazione dell'approvvigionamento riguarda l'inclusione di medicinali in un elenco positivo di medicinali coperti dal regime nazionale di assicurazione malattia a norma della direttiva 89/105/CEE ***del Consiglio*** [15]. Le relative negoziazioni tra le società e lo Stato membro dovrebbero essere condotte in buona fede ***e tutte le parti dovrebbero rispettare i termini stabiliti nella direttiva 89/105/CEE***. **[Em. 42]**

(58 bis) L'assistenza sanitaria transfrontaliera è importante per permettere ai pazienti di accedere a medicinali che altrimenti potrebbero non essere disponibili. Per favorire l'accesso ai medicinali, in particolare nel caso di piccole popolazioni di pazienti, come nel caso di malattie pediatriche o rare, che sono spesso svantaggiate quando si tratta di accesso ai medicinali, o qualora la somministrazione di un medicinale richieda competenze o infrastrutture speciali, è opportuno appoggiare la piena attuazione della direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ([16]). A tale riguardo, è importante prendere in considerazione tutte le vie alternative per rendere disponibili i medicinali ai pazienti. Le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero pertanto utilizzare l'NCAPR per scambiare e condividere le migliori pratiche relative all'attuazione degli accordi e dei negoziati sull'accesso transfrontaliero. **[Em. 43]**

~~(59) Uno Stato membro che ritenga che le condizioni di approvvigionamento non siano soddisfatte per il suo territorio dovrebbe presentare una dichiarazione motivata di non conformità al più tardi nel contesto della procedura di variazione legata al riconoscimento dell'incentivo pertinente del comitato permanente per i medicinali per uso umano.~~ **[Em. 44]**

(60) La Commissione e gli Stati membri monitorano costantemente tutti i dati e gli insegnamenti tratti dall'applicazione del sistema di incentivi al fine di migliorare, anche mediante atti di esecuzione, le modalità di applicazione di tali disposizioni. La Commissione stila un elenco dei punti di contatto nazionali a tale riguardo.

(61) Quando una licenza obbligatoria è stata concessa ***alle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione e nel rispetto di accordi internazionali*** da un'autorità competente ~~nell~~***dell'***Unione ~~al fine di far fronte a un'emergenza di sanità pubblica~~, la protezione normativa dei dati può, qualora ancora in vigore, impedire l'uso efficace della licenza obbligatoria in quanto ostacola l'autorizzazione di medicinali generici e quindi l'accesso ai medicinali necessari per far fronte alla crisi. Per questo motivo, la protezione dei dati e del mercato dovrebbe essere sospesa ~~quando è stata rilasciata una licenza obbligatoria per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica~~. Tale sospensione della protezione normativa dei dati dovrebbe essere consentita soltanto in relazione alla licenza obbligatoria concessa e al suo beneficiario. La sospensione deve essere conforme all'obiettivo, all'ambito di applicazione territoriale, alla durata e all'oggetto della licenza obbligatoria concessa. **[Em. 45]**

(62) La sospensione della protezione normativa dei dati dovrebbe essere concessa soltanto per la durata della licenza obbligatoria ***negli Stati membri in cui la licenza obbligatoria è stata concessa***. Una «sospensione» della protezione dei dati e del mercato in ~~caso di emergenza di sanità pubblica~~***conformità a una licenza obbligatoria concessa da un'autorità competente nell'Unione alle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione e nel rispetto***

([15]) ***Direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GU L 40 dell'11.2.1989, pag. 8).***

([16]) ***Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera (GU L 88 del 4.4.2011, pag. 45).***

degli accordi internazionali significa che la protezione dei dati e del mercato non produce alcun effetto in relazione allo specifico titolare della licenza obbligatoria durante il periodo di validità di tale licenza. Alla scadenza della licenza obbligatoria, la protezione dei dati e del mercato riprende a produrre effetti. La sospensione non dovrebbe comportare una proroga della durata iniziale. **[Em. 46]**

(63) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi possono attualmente condurre studi, sperimentazioni e adempiere i successivi obblighi pratici necessari per ottenere l'approvazione normativa di tali medicinali durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, senza che ciò sia considerato una violazione di un brevetto o di un certificato protettivo complementare. L'applicazione di tale esenzione limitata è tuttavia frammentata in tutta l'Unione e si ritiene necessario, al fine di agevolare l'ingresso sul mercato di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi che si basano su un medicinale di riferimento, chiarirne l'ambito di applicazione per garantire un'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri, in termini sia di beneficiari che di attività contemplate. L'esenzione deve limitarsi alla realizzazione di studi e sperimentazioni e ad altre attività necessarie per il processo di approvazione normativa, la valutazione delle tecnologie sanitarie e la fissazione dei prezzi e la richiesta di rimborsi, anche se ciò può richiedere quantità considerevoli di produzione di prova per dimostrare l'affidabilità della fabbricazione. Durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, non può esservi alcun uso commerciale dei medicinali finali risultanti ottenuti ai fini del processo di approvazione normativa.

(64) Ciò consentirà ***di adottare tutte le misure necessarie per sostenere l'accesso tempestivo ai medicinali generici***, tra l'altro, ~~di~~***per*** condurre studi a sostegno della fissazione dei prezzi e del rimborso, come pure della fabbricazione o dell'acquisto di sostanze attive protette da brevetto al fine di ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio durante tale periodo, contribuendo all'ingresso ***tempestivo sul mercato dei medicinali, in particolare all'ingresso*** sul mercato dei medicinali generici e biosimilari il primo giorno in cui cessa la protezione brevettuale o del certificato protettivo complementare. **[Em. 47]**

(65) ***La tempestiva disponibilità di medicinali generici e biosimilari è stata evidenziata come prioritaria nelle conclusioni del Consiglio sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici dell'Unione europea e degli Stati membri*** [17]***, nelle conclusioni del Consiglio sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente*** [18] ***e nella risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali*** [19]**.** Le autorità competenti dovrebbero rifiutare la convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio che fa riferimento ai dati di un medicinale di riferimento soltanto sulla base dei motivi stabiliti nella presente direttiva. Lo stesso vale per qualsiasi decisione di rilascio, variazione, sospensione, limitazione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità competenti non possono basare la loro decisione su altri motivi. In particolare tali decisioni non possono fondarsi sullo status del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento. ***È pertanto opportuno vietare esplicitamente tale pratica.*** **[Em. 48]**

(65 bis) L'approccio «One Health» è necessario al fine di affrontare la resistenza antimicrobica, una delle minacce sanitarie più significative. Secondo le stime, oltre 35 000 persone nell'Unione/Spazio economico europeo e oltre 1,2 milioni di persone nel mondo muoiono ogni anno come conseguenza diretta di un'infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici [20]***. Sono necessari livelli elevati di cooperazione tra i vari settori e a livello mondiale. La presente direttiva istituisce un'azione coordinata al fine di garantire la prevenzione e la riduzione al minimo dei rischi ambientali lungo l'intera catena di approvvigionamento, l'uso e lo smaltimento, la sensibilizzazione dei pazienti, dei consumatori e degli operatori sanitari e l'uso prudente e responsabile degli antimicrobici.*** **[Em. 49]**

(66) Al fine di affrontare la sfida della resistenza antimicrobica, gli antimicrobici dovrebbero essere confezionati in quantità adeguate al ciclo terapeutico pertinente per tale prodotto***, compresa, ove possibile, la distribuzione per unità,*** e le norme nazionali in materia di antimicrobici soggetti a prescrizione medica dovrebbero garantire che siano distribuiti in modo corrispondente alle quantità descritte nella prescrizione. ***La distribuzione del numero esatto di unità necessarie potrebbe contribuire ad affrontare la resistenza antimicrobica e l'impatto ambientale.*** **[Em. 50]**

---

[17] ***GU C 269 del 23.7.2016, pag. 31***

[18] ***GU C 269 I del 7.7.2021, pag. 3.***

[19] ***GU C 263 del 25.7.2018, pag. 4.***

[20] ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al., «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» (Onere globale della resistenza antimicrobica batterica nel 2019: un'analisi sistematica), The Lancet, vol. 399, n. 10325, pagg. 629-655.***

(67) La fornitura di informazioni agli operatori sanitari e ai pazienti in merito all'uso, allo stoccaggio e allo smaltimento adeguati degli antimicrobici è una responsabilità congiunta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e degli Stati membri~~, che~~. ***Questi ultimi*** dovrebbero garantire un sistema di raccolta ***e smaltimento*** adeguato per tutti i medicinali. **[Em. 51]**

(67 bis) I farmacisti e gli altri operatori sanitari dovrebbero svolgere un ruolo nella stewardship antimicrobica, anche fornendo consulenza sull'uso prudente di antibiotici e altri antimicrobici, nonché sul loro corretto smaltimento. **[Em. 52]**

(68) Sebbene la presente direttiva limiti l'uso di antimicrobici fissando ~~determinate categorie di~~***antibiotici e*** antimicrobici ***per i quali è individuato un rischio di resistenza*** soggetti a prescrizione medica, a causa della crescente resistenza antimicrobica nell'Unione, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere in considerazione ***una serie di*** ulteriori misure, ~~ad esempio~~***tra cui*** l'ampliamento del regime di prescrizione degli ***antimicrobici, la limitazione dell'uso di determinati antimicrobici all'uso negli ospedali, la formazione obbligatoria degli operatori sanitari sull'impatto ambientale dell'uso dei medicinali e la stewardship per quanto riguarda l'uso di*** antimicrobici o l'uso obbligatorio di test diagnostici prima della prescrizione. ***Gli Stati membri dovrebbero inoltre garantire che siano messe in atto misure volte a salvaguardare la prescrizione di antibiotici dall'influenza di qualsiasi forma di incentivo economico fornito direttamente o indirettamente alle persone che prescrivono medicinali, dati i rischi associati alla resistenza antimicrobica e al fine di evitare rischi per l'ambiente, in linea con l'approccio strategico dell'Unione europea in materia di prodotti farmaceutici nell'ambiente. Inoltre, l'impiego associato di varie sostanze attive antimicrobiche può rappresentare un rischio particolare per quanto riguarda lo sviluppo della resistenza agli antimicrobici. L'uso combinato dovrebbe pertanto essere prescritto solo in casi eccezionali in cui il rapporto rischi/benefici della combinazione sia favorevole.*** Le autorità competenti degli Stati membri ***dovrebbero promuovere la disponibilità di test diagnostici rapidi negli Stati membri e*** dovrebbero prendere in considerazione tali ulteriori misure in funzione del livello di resistenza antimicrobica nel loro territorio e delle esigenze dei pazienti. **[Em. 53]**

(69) L'inquinamento delle acque e dei suoli con residui farmaceutici è un problema ambientale emergente e vi sono evidenze scientifiche che la presenza di tali sostanze nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento delle stesse rappresenta un rischio per l'ambiente e la sanità pubblica. Dalla valutazione della legislazione è emerso che è necessario rafforzare le misure esistenti per ridurre l'impatto del ciclo di vita dei medicinali sull'ambiente e sulla sanità pubblica. Le misure previste ~~dal~~***dalla*** presente ~~regolamento~~***direttiva*** integrano la legislazione principale in materia ambientale, in particolare la direttiva quadro sulle acque (2000/60/CE ([21])), la direttiva sugli standard di qualità ambientale (2008/105/CE ([22])), la direttiva sulle acque sotterranee (2006/118/CE ([23])), la direttiva sul trattamento delle acque reflue urbane (91/271/CEE ([24])), la direttiva sull'acqua potabile (2020/2184 ([25])) e la direttiva sulle emissioni industriali (2010/75/UE ([26])) ***e la direttiva quadro sui rifiuti (2008/98/CE*** ([27])). **[Em. 54]**

(69 bis) Le emissioni di sostanze attive durante la fabbricazione possono costituire una minaccia per l'ambiente e la sanità pubblica. Pertanto, i rischi ambientali dovrebbero essere valutati e affrontati durante l'intero ciclo di vita dei medicinali, a partire dalla fabbricazione, passando per l'uso e fino allo smaltimento. **[Em. 55]**

(69 ter) Il confezionamento unitario dei medicinali, in particolare nelle farmacie ospedaliere, in cui tali prodotti vengono confezionati e distribuiti all'ingrosso, potrebbe portare a una diminuzione dei materiali di imballaggio utilizzati e quindi contribuire a ridurre l'impronta ambientale dei medicinali, compresi i relativi

([21]) Direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque (GU L 327 del 22.12.2000, pag. 1).

([22]) Direttiva 2008/105/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativa a standard di qualità ambientale nel settore della politica delle acque, recante modifica e successiva abrogazione delle direttive del Consiglio 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE, nonché modifica della direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 348 del 24.12.2008, pag. 84).

([23]) Direttiva 2006/118/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, sulla protezione delle acque sotterranee dall'inquinamento e dal deterioramento (GU L 372 del 27.12.2006, pag. 19).

([24]) Direttiva 91/271/CEE del Consiglio, del 21 maggio 1991, concernente il trattamento delle acque reflue urbane (GU L 135 del 30.5.1991, pag. 40).

([25]) Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano (rifusione) (GU L 435 del 23.12.2020, pag. 1).

([26]) Direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 novembre 2010, relativa alle emissioni industriali (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento) (rifusione) (GU L 334 del 17.12.2010, pag. 17).

([27]) ***Direttiva 2008/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 19 novembre 2008, relativa ai rifiuti e che abroga alcune direttive (GU L 312 del 22.11.2008, pag. 3).***

rifiuti. Può inoltre contribuire ad attenuare le carenze di medicinali e la resistenza antimicrobica. In ambiente ospedaliero, l'uso di un'unità posologica singola contenente tutte le informazioni pertinenti potrebbe inoltre rappresentare un miglioramento del rischio di errori di terapia farmacologica e quindi una maggiore protezione dei pazienti. Gli Stati membri dovrebbero promuovere l'uso di blister pretagliati a dose unitaria in ambiente ospedaliero e, progressivamente, nelle farmacie, se necessario. **[Em. 56]**

(69 quater) L'uso di prodotti farmaceutici nel campo della medicina umana e veterinaria, compresi gli antimicrobici, ha portato negli ultimi 20 anni a un aumento delle loro concentrazioni in molti serbatoi ambientali, come suoli, sedimenti e corpi idrici, ed è probabile che la loro concentrazione ambientale continui ad aumentare con la crescita demografica e l'invecchiamento della popolazione. Lo smaltimento di prodotti farmaceutici nell'ambiente può non solo danneggiare gli ecosistemi e la fauna selvatica, ma anche compromettere l'efficacia dei prodotti stessi. La stabilità chimica e metabolica di taluni prodotti farmaceutici significa che fino al 90 % delle loro sostanze attive è rilasciato nell'ambiente nella sua forma originaria dopo l'uso. **[Em. 57]**

(70) Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'Unione dovrebbero comprendere una valutazione del rischio ambientale e misure di attenuazione del rischio. Se il richiedente non presenta una valutazione completa o sufficientemente motivata del rischio ambientale o non propone misure di attenuazione del rischio per affrontare in misura sufficiente i rischi individuati nella valutazione del rischio ambientale, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rifiutata. La valutazione del rischio ambientale dovrebbe essere aggiornata non appena si rendano disponibili dati nuovi o conoscenze nuove in merito ai rischi pertinenti.

(70 bis) In casi eccezionali in cui la valutazione del rischio ambientale sia incompleta a causa di dati mancanti e tale situazione possa essere debitamente giustificata e comprovata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dovrebbe essere comunque possibile, nell'interesse della sanità pubblica, immettere il medicinale sul mercato a determinate condizioni e obblighi dopo l'autorizzazione. Se un medicinale è stato autorizzato e la valutazione del rischio ambientale è incompleta a causa di dati mancanti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe presentare la valutazione del rischio ambientale completata nei termini concordati con le autorità e rispettare qualsiasi altro obbligo dopo l'autorizzazione. **[Em. 58]**

(71) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero tenere conto delle procedure di valutazione del rischio ambientale di altri quadri giuridici dell'UE che possono applicarsi alle sostanze chimiche in base al loro uso. Oltre al presente regolamento, esistono quattro altri quadri principali: i) sostanze chimiche industriali (regolamento (CE) n. 1907/2006, REACH); ii) biocidi (regolamento (CE) n. 528/2012); iii) pesticidi (regolamento (CE) n. 1107/2009); e iv) medicinali veterinari (regolamento (UE) 2019/6). Nell'ambito del Green Deal, la Commissione ha proposto un approccio «una sostanza - una valutazione» per le sostanze chimiche ([28]), al fine di aumentare l'efficienza del sistema di registrazione, ridurre i costi e le sperimentazioni inutili sugli animali. ***La valutazione del rischio ambientale copre i rischi associati alla produzione. Il rispetto della pertinente legislazione dell'Unione e degli Stati membri in termini di protezione dell'ambiente nella fase di fabbricazione dovrebbe essere generalmente considerato una misura di attenuazione dei rischi in termini di produzione. Ciò dovrebbe valere anche per la produzione nei paesi terzi con un livello di protezione dell'ambiente equivalente a quello dell'Unione. Prodotti farmaceutici più rispettosi dell'ambiente contribuirebbero positivamente alla salute umana.*** **[Em. 59]**

(72) Le emissioni e gli scarichi di antimicrobici nell'ambiente a partire dai siti di fabbricazione possono portare alla resistenza antimicrobica, che è una preoccupazione globale indipendentemente dal luogo in cui si verificano le emissioni e gli scarichi. L'ambito di applicazione della valutazione del rischio ambientale dovrebbe pertanto essere esteso al fine di coprire il rischio di selezione della resistenza antimicrobica durante l'intero ciclo di vita degli antimicrobici, compresa la fabbricazione. ***Alla data di adozione della presente direttiva, ai fini della valutazione del rischio ambientale non esiste un metodo scientificamente concordato per misurare la resistenza antimicrobica se non per la resistenza agli antibiotici. Pertanto la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e dell'Agenzia europea dell'ambiente (AEA), dovrebbe emanare orientamenti su come effettuare valutazioni del rischio ambientale di selezione della resistenza antimicrobica per microbi diversi dai batteri.*** **[Em. 60]**

(73) La proposta contiene inoltre disposizioni relative a un approccio basato sul rischio per quanto concerne gli obblighi dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in materia di valutazione del rischio ambientale prima dell'ottobre del 2005 e all'istituzione di un sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale per le sostanze attive. Questo sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale dovrebbe essere a disposizione dei richiedenti per essere utilizzato quando effettuano una valutazione del rischio ambientale per una nuova domanda.

([28]) Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni, Il Green Deal europeo (COM(2019) 640 final).

(74) Per i medicinali autorizzati prima dell'ottobre 2005, senza valutazione del rischio ambientale, dovrebbero essere introdotte disposizioni specifiche per istituire un programma di definizione dell'ordine di priorità basato sul rischio per la presentazione o l'aggiornamento della valutazione del rischio ambientale da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

(74 bis) Secondo la convenzione di Aarhus sull'accesso alle informazioni, la partecipazione del pubblico ai processi decisionali e l'accesso alla giustizia in materia ambientale ([29]), il pubblico ha il diritto di ottenere informazioni su questioni ambientali, compresa la valutazione del rischio ambientale di un prodotto farmaceutico. **[Em. 61]**

(75) Cipro, Irlanda, Malta e Irlanda del Nord hanno storicamente fatto affidamento sull'approvvigionamento di medicinali da o attraverso parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. A seguito del recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica, al fine di prevenire carenze di medicinali e, in ultima analisi, garantire un livello elevato di protezione della sanità pubblica, è necessario includere deroghe specifiche alla presente direttiva per i medicinali forniti a Cipro, Irlanda, Malta e Irlanda del Nord da o attraverso parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Per assicurare l'applicazione uniforme del diritto dell'Unione negli Stati membri, le deroghe applicabili a Cipro, in Irlanda e a Malta dovrebbero essere solo di natura temporanea.

(76) Per garantire che tutti i pazienti pediatrici nell'Unione abbiano accesso a medicinali specificamente autorizzati per uso pediatrico, quando un piano di indagine pediatrica approvato ha portato all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica per un prodotto già commercializzato per altre indicazioni terapeutiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere tenuto a immettere il prodotto negli stessi mercati entro due anni dalla data di approvazione dell'indicazione.

(77) Nell'interesse della sanità pubblica è necessario garantire la continua disponibilità di medicinali sicuri ed efficaci autorizzati per le indicazioni pediatriche. Di conseguenza, qualora un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio intenda ritirare dal mercato un siffatto medicinale, dovrebbero essere previste misure che consentano alla popolazione pediatrica di continuare ad accedere al medicinale in questione. Per favorire il raggiungimento di tale obiettivo, l'Agenzia dovrebbe essere informata in tempo utile di un'eventuale intenzione in tal senso e dovrebbe renderla pubblica.

(78) Al fine di evitare inutili oneri amministrativi e finanziari sia per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti, è opportuno introdurre alcune misure di razionalizzazione, in linea con il principio del «digitale per default». Dovrebbe quindi essere introdotta la possibilità di presentare per via elettronica le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e di variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

(79) Come norma generale, non dovrebbero essere elaborati e presentati piani di gestione del rischio per i medicinali generici e biosimilari, considerando che il medicinale di riferimento dispone già di tale piano, fatta eccezione per casi specifici, nei quali dovrebbe essere fornito un piano di gestione del rischio. Inoltre, come norma generale, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rilasciata per un periodo illimitato; in via eccezionale, un rinnovo può essere deciso soltanto per motivi giustificati connessi alla sicurezza del medicinale.

(80) In caso di rischio per la sanità pubblica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o le autorità competenti dovrebbero poter imporre, di propria iniziativa, restrizioni urgenti legate alla sicurezza o all'efficacia. In tal caso, quando viene avviata la procedura di deferimento, si dovrebbe evitare qualsiasi duplicazione della valutazione.

(81) Per rispondere alle esigenze dei pazienti, un numero crescente di medicinali innovativi deriva da o è combinato con altri prodotti che possono essere fabbricati o sperimentati e disciplinati da più di un quadro giuridico dell'Unione. Analogamente, i medesimi siti sono sempre più controllati da autorità istituite nel contesto di diversi quadri giuridici dell'Unione. Per garantire una produzione e una sorveglianza sicure ed efficienti di tali prodotti e per consentire un'adeguata consegna ai pazienti, è importante garantire la coerenza. La coerenza e un'armonizzazione sufficiente possono essere garantite soltanto attraverso una cooperazione adeguata nello sviluppo delle pratiche e dei principi applicati nel contesto dei diversi quadri giuridici dell'Unione. Una cooperazione adeguata dovrebbe pertanto essere integrata in diverse disposizioni della presente direttiva, come quelle relative ai pareri in materia di classificazione, alla vigilanza o all'elaborazione di orientamenti.

([29]) ***GU L 124 del 17.5.2005, pag. 4.***

(82) Per i prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico è opportuno specificare l'applicabilità dei due rispettivi quadri normativi e garantire l'adeguata interazione tra i due quadri normativi applicabili. Lo stesso dovrebbe valere per le combinazioni di medicinali e prodotti diversi dai dispositivi medici.

(83) Al fine di garantire che le autorità competenti dispongano di tutte le informazioni necessarie per la loro valutazione nel caso di combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico o di combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta i dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione integrata del medicinale con il dispositivo medico o della combinazione di un medicinale con l'altro prodotto. L'autorità competente dovrebbe valutare il rapporto rischi/benefici della combinazione integrata tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico o all'altro prodotto.

(84) Per garantire che le autorità competenti dispongano di tutte le informazioni necessarie per la loro valutazione dei medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico (ossia medicinali presentati in una confezione con un dispositivo medico o da utilizzare con un dispositivo medico menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto), il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico. L'autorità competente dovrebbe valutare il rapporto rischi/benefici del medicinale, tenendo conto anche dell'uso del medicinale con il dispositivo medico.

(85) La direttiva chiarisce inoltre che un dispositivo medico che fa parte di una combinazione integrata deve essere conforme ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio ([30]). Un dispositivo medico da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico deve soddisfare tutte le prescrizioni del regolamento (UE) 2017/745. Un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico il cui uso non è accessorio a quello del dispositivo medico deve essere conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico, fatte salve le prescrizioni specifiche del regolamento (UE) 2017/745.

(86) Per tutti questi prodotti (combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, medicinali da utilizzare esclusivamente con dispositivi medici e combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico), l'autorità competente dovrebbe inoltre poter chiedere al richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere tutte le informazioni supplementari necessarie e detto richiedente dovrebbe essere tenuto a presentare le informazioni richieste. Per un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico il cui uso non è accessorio a quello del dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta inoltre, su richiesta dell'autorità competente, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio dopo l'autorizzazione del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

(87) Per la combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe assumersi altresì la responsabilità generale dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e dovrebbe garantire il coordinamento del flusso di informazioni tra i settori durante l'intera procedura di valutazione e il ciclo di vita del medicinale.

(88) Al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile, se necessario, di rintracciare una sostanza attiva, un eccipiente o qualsiasi altra sostanza utilizzata nella fabbricazione del medicinale e destinata a far parte del medicinale o che si prevede sia presente nel medicinale, ad esempio impurità, prodotti di degradazione o contaminanti.

([30]) Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1).

(89) Nell'interesse della sanità pubblica, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere in grado di garantire la tracciabilità di qualsiasi sostanza utilizzata, destinata ad essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, nonché di individuare qualsiasi persona fisica o giuridica che ha fornito loro tali sostanze. È pertanto opportuno mettere in atto procedure e sistemi per fornire tali informazioni nel caso in cui ciò sia necessario ai fini della qualità, della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali.

(90) Si riconosce che lo sviluppo dei prodotti farmaceutici è un settore nel quale né la scienza né la tecnologia restano ferme. Negli ultimi decenni sono state registrate categorie nuove di medicinali che spaziano dai medicinali biologici a quelli biosimilari, ai medicinali per terapie avanzate o, in futuro, alle terapie fagiche. Tali categorie di prodotti possono in alcuni casi richiedere norme adattate per tenere pienamente conto delle loro caratteristiche specifiche. Per questo motivo un quadro giuridico lungimirante dovrebbe contemplare disposizioni che consentano tali quadri adattati, nel rispetto di criteri rigorosi e nel contesto di un conferimento di poteri alla Commissione guidato dal contributo scientifico dell'Agenzia europea per i medicinali.

(91) Gli adeguamenti possono comportare prescrizioni adattate, rafforzate, oggetto di deroghe o differite rispetto ai medicinali standard. Potrebbero in particolare contemplare modifiche delle prescrizioni per il fascicolo per tali medicinali, il modo in cui i richiedenti dimostrano la loro qualità, sicurezza ed efficacia o controlli di fabbricazione personalizzati e prescrizioni in materia di buone prassi di fabbricazione, nonché metodi di controllo supplementari prima e durante la somministrazione e l'uso. Gli adeguamenti non dovrebbero tuttavia andare al di là di quanto necessario per conseguire l'obiettivo dell'adeguamento alle caratteristiche specifiche.

(92) Al fine di aumentare la preparazione e la capacità di risposta nei confronti delle minacce sanitarie, in particolare la comparsa della resistenza antimicrobica, possono essere pertinenti quadri adattati per facilitare la rapida modifica della composizione degli antimicrobici affinché mantengano la loro efficacia. L'uso di piattaforme consolidate consentirebbe un adattamento efficiente e tempestivo di tali medicinali al contesto clinico.

(93) Al fine di ottimizzare l'uso delle risorse sia per i richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti ed evitare la duplicazione della valutazione delle sostanze attive chimiche dei medicinali***, comprese le terapie cellulari e geniche***, i richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero potersi basare su un certificato del master file della sostanza attiva o su una monografia della farmacopea europea, anziché presentare i dati pertinenti richiesti conformemente all'allegato II. L'Agenzia può rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva se i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un altro certificato del master file della sostanza attiva. Alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di stabilire la procedura per la valutazione unica di un master file di una sostanza attiva. Al fine di ottimizzare ulteriormente l'uso delle risorse, alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di consentire l'uso di un sistema di certificazione anche per master file ~~della qualità~~ supplementari***, compresi master file della qualità***, ossia per sostanze attive diverse dalle sostanze attive chimiche o per altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti ai sensi dell'allegato II, ad esempio nel caso di nuovi eccipienti, coadiuvanti, ***materie prime, vettori virali e altri materiali di partenza, terreni di coltura,*** precursori radiofarmaceutici e intermedi di sostanze attive, quando l'intermedio è una sostanza attiva chimica di per sé o utilizzata in associazione a una sostanza biologica***, nonché per le materie prime e sussidiarie utilizzate per le terapie cellulari e geniche***. **[Em. 62]**

(94) Per motivi di sanità pubblica e coerenza giuridica, e al fine di ridurre l'onere amministrativo e migliorare la prevedibilità per gli operatori economici, è opportuno che le variazioni di ogni tipo di autorizzazione all'immissione in commercio siano soggette a norme armonizzate.

(95) I termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale possono essere modificati dopo il suo rilascio. Sebbene gli elementi fondamentali di una variazione siano stabiliti nella presente direttiva, alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di integrare tali elementi stabilendo ulteriori elementi necessari, di adeguare il sistema al progresso scientifico e tecnologico, compresa la digitalizzazione, e di garantire che siano evitati oneri amministrativi superflui sia per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti.

(96) I progressi scientifici e tecnologici nell'analisi dei dati e nell'infrastruttura dei dati forniscono un sostegno prezioso allo sviluppo, all'autorizzazione e alla sorveglianza dei medicinali. La trasformazione digitale ha inciso sul processo decisionale normativo, rendendolo maggiormente basato sui dati e moltiplicando le possibilità di accesso alle evidenze da parte delle autorità di regolamentazione durante l'intero ciclo di vita di un medicinale. La

presente direttiva riconosce la capacità delle autorità competenti degli Stati membri di accedere ai dati presentati e di analizzarli, indipendentemente dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Su tale base, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere l'iniziativa di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto nel caso in cui nuovi dati sull'efficacia o sulla sicurezza incidano sul rapporto rischi/benefici di un medicinale.

(97) L'accesso ai dati sui singoli pazienti provenienti da studi clinici in formato strutturato che consenta di effettuare analisi statistiche è utile per aiutare le autorità di regolamentazione a comprendere le evidenze presentate e per orientare il processo decisionale normativo sul rapporto rischi/benefici di un medicinale. L'introduzione di tale possibilità nella legislazione è importante per consentire ulteriormente valutazioni del rapporto rischi/benefici basate sui dati in tutte le fasi del ciclo di vita di un medicinale. La presente direttiva conferisce pertanto alle autorità competenti degli Stati membri il potere di richiedere tali dati nell'ambito della valutazione delle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e delle domande dopo l'autorizzazione. Vista la natura sensibile dei dati sanitari, le autorità competenti dovrebbero salvaguardare le loro operazioni di trattamento e garantire che esse avvengano nel rispetto dei principi in materia di protezione dei dati quali i principi di liceità, correttezza, trasparenza, limitazione della finalità, minimizzazione dei dati, esattezza, limitazione della conservazione, integrità e riservatezza. Se il trattamento di dati personali è necessario ai fini della presente direttiva, tale trattamento dovrebbe avvenire conformemente al diritto dell'Unione in materia di protezione dei dati personali. Qualsiasi trattamento di dati personali a norma della presente direttiva dovrebbe aver luogo conformemente ai regolamenti (UE) 2016/679 ([31]) e (UE) 2018/1725 ([32]) del Parlamento europeo e del Consiglio.

(98) Le norme relative alla farmacovigilanza sono necessarie per la tutela della sanità pubblica al fine di prevenire, rilevare e valutare le reazioni avverse ai medicinali immessi in commercio nell'Unione, dato che il profilo di sicurezza completo dei medicinali può essere noto solo dopo la loro immissione in commercio.

(99) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali in uso occorre assicurare il costante adeguamento dei sistemi di farmacovigilanza nell'Unione per tenere conto del progresso scientifico e tecnico.

(100) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni e della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.

(101) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali in commercio nell'Unione è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente. ***A tale riguardo, gli Stati membri dovrebbero cercare di informare direttamente i portatori di interessi che segnalano effetti collaterali negativi qualora vi siano aggiornamenti sul profilo di sicurezza dei medicinali.*** **[Em. 63]**

(102) È nell'interesse dell'Unione garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.

(103) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere responsabili in modo proattivo di una farmacovigilanza continua in relazione ai medicinali che immettono in commercio.

(104) L'uso dei coloranti nei medicinali per uso umano e veterinario è attualmente disciplinato dalla direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([33]) e limitato a quelli autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo agli additivi alimentari ([34]), le cui

([31]) Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) (GU L 119 del 4.5.2016, pag. 1).

([32]) Regolamento (UE) 2018/1725 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2018, sulla tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione e sulla libera circolazione di tali dati, e che abroga il regolamento (CE) n. 45/2001 e la decisione n. 1247/2002/CE (GU L 295 del 21.11.2018, pag. 39).

([33]) Direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (GU L 109 del 30.4.2009, pag. 10).

([34]) Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli additivi alimentari (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 16).

specifiche sono stabilite nel regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione ([35]). Gli usi degli eccipienti diversi dai coloranti nei medicinali sono soggetti alle norme dell'Unione in materia di medicinali e sono valutati nell'ambito del profilo rischi/benefici complessivo di un medicinale.

(105) L'esperienza ha dimostrato la necessità di mantenere in una certa misura il principio dell'uso nei medicinali dei coloranti autorizzati come additivi alimentari. È tuttavia opportuno prevedere anche una valutazione specifica dell'uso del colorante nei medicinali quando un additivo alimentare è depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari. Pertanto, in questo caso specifico, l'EMA dovrebbe effettuare la propria valutazione per l'uso del colorante nei medicinali, tenendo conto del parere dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e delle evidenze scientifiche sottostanti, nonché di eventuali evidenze scientifiche supplementari e prestando particolare attenzione all'uso nei medicinali. L'EMA dovrebbe essere inoltre competente per il seguito di qualsiasi evidenza scientifica relativa ai coloranti riservati unicamente a uso medico specifico. È pertanto opportuno abrogare la direttiva 2009/35/CE.

(106) Per quanto riguarda la sorveglianza e le ispezioni, la fabbricazione e l'importazione di materiali di partenza o di prodotti intermedi e anche di eccipienti funzionali sono soggette a vigilanza a causa dell'azione accessoria di questi ultimi rispetto alla sostanza attiva e del loro possibile impatto sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali.

(107) Lo scopo principale delle normative sulla fabbricazione e sulla distribuzione dei medicinali dovrebbe essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica.

(108) Si dovrebbe garantire che, negli Stati membri, la sorveglianza e il controllo della fabbricazione e della distribuzione di medicinali siano effettuati da rappresentanti ufficiali dell'autorità competente che soddisfano condizioni minime di qualificazione.

(109) Vi possono essere casi in cui le fasi di fabbricazione o di sperimentazione dei medicinali devono aver luogo in siti vicini ai pazienti, ad esempio per i medicinali per terapie avanzate con un breve periodo di validità. In tali casi queste fasi di fabbricazione o di sperimentazione potrebbero dover essere decentrate in più siti per raggiungere pazienti in tutta l'Unione. Quando sono decentrate, le fasi di fabbricazione o di sperimentazione dovrebbero essere effettuate sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale autorizzato***. Inoltre, al fine di garantire il buon funzionamento dei siti decentrati nell'ambito del presente quadro con le attività pertinenti per altri quadri giuridici dell'Unione, le autorità competenti degli Stati membri che effettuano la sorveglianza del sito decentrato dovrebbero coordinare le loro attività e i loro compiti di sorveglianza con le autorità pertinenti responsabili della sorveglianza delle attività di fabbricazione o di sperimentazione ai sensi di altri atti dell'Unione***. I siti decentrati non dovrebbero richiedere un'autorizzazione alla fabbricazione distinta da quella rilasciata al sito centrale pertinente, ma dovrebbero essere registrati dall'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato. Nel caso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da sostanze di origine umana autologhe, i siti decentrati devono essere registrati come enti SoHO quali definiti nel [regolamento sulle sostanze di origine umana] e a norma di tale atto per le attività di riesame e valutazione dell'idoneità dei donatori, controllo dei donatori e raccolta, o soltanto per la raccolta nel caso di prodotti fabbricati per uso autologo. **[Em. 64]**

(110) È opportuno garantire la qualità dei medicinali fabbricati o disponibili nell'Unione esigendo che le sostanze attive che li compongono soddisfino i principi relativi alle buone prassi di fabbricazione per tali medicinali. È risultato necessario rafforzare le disposizioni dell'Unione in materia di ispezioni e creare una banca dati dell'Unione sui risultati di tali ispezioni.

(111) La verifica del rispetto degli obblighi di legge in materia di fabbricazione, distribuzione e uso dei medicinali da parte dei soggetti pertinenti attraverso un sistema di sorveglianza è di fondamentale importanza per garantire che gli obiettivi della presente direttiva siano conseguiti in maniera efficace. Pertanto, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero avere la facoltà di effettuare ispezioni in loco o a distanza, nel contesto del sistema di sorveglianza in tutte le fasi della fabbricazione, della distribuzione e dell'uso dei medicinali o delle sostanze attive, e di basarsi sui risultati delle ispezioni condotte da autorità competenti di paesi terzi fidati. Per mantenere l'efficacia delle ispezioni, le autorità competenti dovrebbero avere la possibilità di effettuare ispezioni congiunte e, laddove necessario, anche ispezioni senza preavviso.

([35]) Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1).

(112) La frequenza dei controlli dovrebbe essere stabilita dalle autorità competenti tenendo conto del rischio e del livello di conformità previsto in diverse situazioni. Tale approccio dovrebbe permettere alle autorità competenti di destinare le risorse a situazioni in cui il rischio è più elevato. In alcuni casi il sistema di sorveglianza dovrebbe essere applicato a prescindere dal livello del rischio o della sospetta non conformità, ad esempio prima del rilascio di un'autorizzazione alla fabbricazione.

(113) Nel contesto della procedura per la certificazione dell'idoneità rispetto alle monografie della farmacopea europea (Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia), la direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute, istituita dal Consiglio d'Europa, verifica mediante ispezioni se i dati presentati dal richiedente confermano l'idoneità delle monografie a controllare la purezza chimica, la qualità microbiologica e il rischio di TSE (se del caso). Detta direzione verifica altresì se la fabbricazione è conforme alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive. A seconda dell'esito dell'ispezione, la direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute o lo Stato membro che partecipa all'ispezione rilascia un certificato di conformità o di non conformità alle buone prassi di fabbricazione.

(114) È opportuno che ciascuna impresa che fabbrica o importa medicinali istituisca un meccanismo atto ad assicurare che tutte le informazioni comunicate su un dato medicinale siano conformi alle condizioni di impiego approvate.

(115) Le condizioni che disciplinano la fornitura di medicinali al pubblico dovrebbero essere armonizzate.

(116) A tale riguardo una persona che si sposti all'interno dell'Unione ha il diritto di portare con sé una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti per il proprio uso personale. Dovrebbe essere parimenti possibile ad una persona stabilita in uno Stato membro farsi inviare da un altro Stato membro una quantità ragionevole di medicinali destinati al proprio uso personale.

(117) In forza del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] alcuni medicinali sono soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio dell'Unione. In tale ambito è necessario stabilire il regime di prescrizione dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione all'immissione in commercio dell'Unione. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali saranno prese le decisioni dell'Unione.

(118) È pertanto opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi al regime di prescrizione dei medicinali nell'Unione 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 (convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961 e convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971).

(119) Numerose operazioni di distribuzione all'ingrosso dei medicinali possono interessare simultaneamente diversi Stati membri.

(120) È opportuno esercitare un controllo lungo tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nell'Unione fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate. Le disposizioni che dovrebbero essere adottate a tale scopo agevoleranno notevolmente il ritiro dal mercato di prodotti difettosi e consentiranno di lottare in modo più efficace contro i prodotti contraffatti.

(121) Qualsiasi persona che partecipi alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali dovrebbe essere titolare di un'autorizzazione specifica. È 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 tuttavia necessario che i farmacisti e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico tengano registri nei quali siano riportate le transazioni relative ai prodotti in entrata.

(122) L'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere soggetta a determinate condizioni fondamentali ed è responsabilità dello Stato membro interessato verificarne il rispetto. Ogni Stato membro deve riconoscere le autorizzazioni rilasciate dagli altri Stati membri.

(123) 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 in questione dovrebbero poter continuare ad applicare tali obblighi ai grossisti stabiliti nel loro territorio. Essi dovrebbero altresì poterli applicare ai grossisti degli altri Stati membri, purché non impongano obblighi più rigorosi di quelli che

impongono ai propri grossisti e sempreché tali obblighi risultino giustificati da motivi di tutela della sanità pubblica e siano proporzionati all'obiettivo cui si riferisce tale tutela.

(123 bis) I farmacisti e gli altri operatori sanitari svolgono un ruolo importante nell'assistenza primaria, in particolare per preparare, distribuire e vendere i medicinali di cui i pazienti hanno bisogno, per fornire consigli sul loro corretto utilizzo e sui possibili effetti avversi e per sostenere i pazienti affetti da malattie acute e croniche. In ambiente ospedaliero, i farmacisti ospedalieri organizzano consultazioni farmaceutiche e definiscono piani farmaceutici personalizzati, in collaborazione con altri operatori sanitari, pazienti e prestatori di assistenza. I farmacisti ospedalieri e i farmacisti di comunità potrebbero svolgere un ruolo significativo nell'uso dei foglietti illustrativi in formato elettronico, nonché nella comprensione delle informazioni contenute in quelli in formato cartaceo. **[Em. 65]**

(124) È opportuno stabilire norme relative alle modalità secondo cui deve essere realizzata l'etichettatura e redatto il foglietto illustrativo. ***Il foglietto illustrativo dovrebbe essere facilmente leggibile, chiaramente comprensibile dagli utilizzatori, compresi, in particolare, i gruppi mirati di pazienti, e indelebile. I foglietti illustrativi destinati ai pazienti rientrano nella categoria della lettura consultiva, il che significa che le informazioni pertinenti dovrebbero poter essere reperite senza leggere l'intero foglietto illustrativo. Ai fini della comprensibilità e della leggibilità, il foglietto illustrativo può utilizzare una gerarchia tipografica e un carattere tipografico leggibile. Le scelte progettuali dovrebbero privilegiare la funzionalità e la leggibilità piuttosto che l'estetica.*** **[Em. 66]**

(125) ***È fondamentale condividere informazioni accurate con il pubblico in generale al fine di promuovere la fiducia nella scienza e nel sistema normativo e sostenere l'alfabetizzazione sanitaria dei pazienti e dei consumatori. Se del caso, le autorità competenti dovrebbero altresì condividere informazioni aggiornate con gli operatori sanitari, compresi i farmacisti, e la comunità scientifica.*** Le disposizioni relative alle informazioni fornite ai pazienti dovrebbero garantire un livello elevato di tutela dei consumatori, così da permettere un impiego corretto dei medicinali sulla base di informazioni complete e comprensibili. **[Em. 67]**

(126) L'immissione in commercio dei medicinali la cui etichettatura ed il cui foglietto illustrativo siano realizzati conformemente alla presente direttiva non dovrebbe essere vietata od impedita per motivi connessi all'etichettatura o al foglietto illustrativo.

(127) L'uso di possibilità elettroniche e tecnologiche diverse dai foglietti illustrativi cartacei***, complementari a questi ultimi che sono fondamentali per i pazienti con limitata alfabetizzazione sanitaria digitale,*** può facilitare l'accesso ai medicinali e la loro distribuzione e dovrebbe sempre garantire a tutti i pazienti informazioni di qualità uguale ~~o migliore~~ rispetto alla forma cartacea delle informazioni sul prodotto. ***A tal fine è necessario garantire la protezione dei dati personali ai sensi del regolamento (UE) 2016/679 e il divieto di identificazione, profilazione o tracciamento delle persone fisiche.*** **[Em. 68]**

(128) Gli Stati membri presentano livelli diversi di alfabetizzazione digitale e di accesso a internet. Inoltre le esigenze di pazienti ed operatori sanitari possono differire. È pertanto necessario che gli Stati membri dispongano di discrezionalità in merito all'adozione di misure che consentono la fornitura elettronica di informazioni sui prodotti, garantendo nel contempo che nessun paziente sia lasciato indietro, tenendo conto delle esigenze delle diverse categorie di età e dei diversi livelli di alfabetizzazione digitale della popolazione e garantendo che le informazioni sui prodotti siano facilmente accessibili a tutti i pazienti. ~~Gli Stati membri dovrebbero consentire progressivamente la possibilità di~~***Un foglietto illustrativo dovrebbe essere reso disponibile per via elettronica ed essere incluso in formato cartaceo, tranne nel caso in cui lo Stato membro decida, a seguito di una consultazione, di rendere disponibili solo le*** informazioni elettroniche sui prodotti~~, garantendo nel contempo il~~***. Le informazioni elettroniche sui prodotti dovrebbero essere disponibili nel*** pieno rispetto delle norme in materia di protezione dei dati personali, e aderire alle norme armonizzate elaborate a livello UE. ***Le informazioni in formato digitale dovrebbero essere facilmente accessibili a tutti i pazienti. Sulla base dei risultati delle sperimentazioni ospedaliere, l'obbligo di fornire un foglietto illustrativo in formato cartaceo non dovrebbe applicarsi ai medicinali non destinati all'autosomministrazione da parte del paziente.*** **[Em. 69]**

(129) ~~Qualora decidano che~~***Gli Stati membri dovrebbero rendere disponibile*** il foglietto illustrativo ~~dovrebbe essere messo a disposizione, in linea di principio,~~***per via elettronica e in formato cartaceo, tranne nel caso in cui lo Stato membro decida di rendere disponibili solo le informazioni elettroniche sui prodotti. Qualora il foglietto illustrativo sia disponibile*** soltanto per via elettronica, gli Stati membri dovrebbero garantire altresì che una versione cartacea di tale foglietto sia messa a disposizione dei pazienti su richiesta e senza costi aggiuntivi. Essi dovrebbero inoltre garantire che le informazioni in formato digitale siano facilmente accessibili a tutti i pazienti, ad esempio inserendo nel confezionamento secondario del prodotto un codice a barre leggibile digitalmente, che indirizzerebbe il paziente alla versione elettronica del foglietto illustrativo. **[Em. 70]**

(130) L'uso di confezioni multilingue può essere uno strumento per l'accesso ai medicinali, in particolare per i mercati di piccole dimensioni e nei casi di emergenze di sanità pubblica. Qualora siano utilizzate confezioni multilingue, gli Stati membri possono consentire l'uso sull'etichetta e sul foglietto illustrativo di una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multilingue è commercializzata. ***Sebbene le informazioni elettroniche sui medicinali possano agevolare la ridistribuzione delle confezioni tra gli Stati membri, i requisiti linguistici sulle etichette possono rimanere una sfida. La concessione di una deroga all'obbligo di una lingua ufficiale nonché l'obbligo di utilizzare la denominazione comune internazionale per i medicinali non destinati all'autosomministrazione da parte del paziente, oltre a fornire informazioni elettroniche sul prodotto, potrebbero migliorare la disponibilità dei medicinali e consentire una più semplice ridistribuzione tra gli Stati membri.*** **[Em. 71]**

(131) Al fine di garantire un livello elevato di trasparenza del sostegno pubblico alla ricerca e allo sviluppo di medicinali, la comunicazione del contributo pubblico allo sviluppo di un determinato medicinale dovrebbe essere obbligatoria per tutti i medicinali. Tuttavia, data la difficoltà pratica di individuare ***nei paesi terzi*** le modalità con cui gli strumenti di finanziamento pubblico indiretto, quali i vantaggi fiscali, hanno sostenuto un particolare prodotto, l'obbligo di comunicazione ***del sostegno finanziario da parte di soggetti esterni all'Unione*** dovrebbe riguardare soltanto il sostegno finanziario pubblico diretto, quali le sovvenzioni dirette o i contratti diretti. Di conseguenza le disposizioni della presente direttiva garantiscono, fatte salve le norme sulla protezione dei dati riservati e personali, la trasparenza in merito ~~a qualsiasi~~***al*** sostegno finanziario ~~diretto~~ ricevuto da qualsiasi autorità pubblica od organismo pubblico ***o da organizzazioni o fondi di beneficenza o senza scopo di lucro*** per lo svolgimento di attività di ricerca e sviluppo di medicinali. **[Em. 72]**

(132) Per garantire l'esattezza delle informazioni messe a disposizione del pubblico dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le informazioni dichiarate devono essere sottoposte ad audit da parte di un revisore indipendente.

(133) Al fine di garantire una comunicazione armonizzata e coerente del contributo pubblico allo sviluppo di un determinato medicinale, la Commissione dovrebbe poter adottare atti di esecuzione per chiarire i principi e il formato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe rispettare quando comunica tali informazioni.

(134) La presente direttiva lascia impregiudicata l'applicazione delle misure adottate in forza della direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([36]) o della direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([37]). Di conseguenza le disposizioni di cui alla presente direttiva relative alla pubblicità dei medicinali dovrebbero essere considerate, se del caso, una lex specialis in relazione alla direttiva 2005/29/CE.

(135) La pubblicità, anche di medicinali non soggetti a prescrizione medica, potrebbe influire sulla sanità pubblica e causare una distorsione della concorrenza. Pertanto, la pubblicità dei medicinali dovrebbe rispettare determinati criteri. Le persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali possono valutare in modo appropriato le informazioni fornite nella pubblicità grazie alla loro conoscenza, formazione ed esperienza. Per le persone che non sono in grado di valutare correttamente il rischio associato all'impiego dei medicinali, la pubblicità può indurre a un uso scorretto o a un consumo eccessivo dei medicinali, che può essere dannoso per la sanità pubblica. Dovrebbe pertanto essere vietata la pubblicità al pubblico di medicinali disponibili soltanto su prescrizione medica. Inoltre occorre vietare la distribuzione gratuita di campioni al pubblico per fini promozionali, nonché la televendita di medicinali a norma della direttiva 2010/13/UE del Parlamento europeo e del Consiglio ([38]). 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.

([36]) Direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, concernente la pubblicità ingannevole e comparativa (GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21).

([37]) Direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 maggio 2005, relativa alle pratiche commerciali sleali tra imprese e consumatori nel mercato interno e che modifica la direttiva 84/450/CEE del Consiglio e le direttive 97/7/CE, 98/27/CE e 2002/65/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 2006/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio («direttiva sulle pratiche commerciali sleali») (GU L 149 dell'11.6.2005, pag. 22).

([38]) Direttiva 2010/13/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 marzo 2010, relativa al coordinamento di determinate disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri concernenti la fornitura di servizi di media audiovisivi (direttiva sui servizi di media audiovisivi) (GU L 95 del 15.4.2010, pag. 1).

(135 bis) Informazioni chiare, imparziali e indipendenti da parte degli operatori sanitari al pubblico in merito a un medicinale e al suo uso corretto possono svolgere un ruolo importante nell'informazione dei cittadini e nella lotta alla disinformazione, in particolare durante emergenze sanitarie come la pandemia di COVID-19. Gli Stati membri dovrebbero garantire che non sia ostacolata la capacità degli operatori sanitari di condividere informazioni chiare, imparziali e indipendenti, sia in una conversazione diretta con un paziente sia in una comunicazione più ampia. **[Em. 73]**

(136) La pubblicità dei medicinali dovrebbe mirare a diffondere informazioni obiettive e imparziali sul medicinale. A tal fine, è espressamente vietato evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale o suggerire che il medicinale pubblicizzato potrebbe essere più sicuro o più efficace rispetto a un altro medicinale. Il confronto dei medicinali dovrebbe essere consentito soltanto se tali informazioni sono elencate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto ***per le indicazioni pertinenti e la popolazione di pazienti*** del medicinale oggetto di pubblicità. Tale divieto riguarda qualsiasi medicinale, anche biosimilare, e pertanto sarebbe fuorviante indicare nella pubblicità che un medicinale biosimilare non sarebbe intercambiabile con il medicinale biologico originale o con un altro biosimilare dello stesso medicinale biologico originale. Ulteriori norme rigorose in materia di pubblicità negativa e comparativa rispetto a medicinali concorrenti vieteranno dichiarazioni che possano indurre in errore le persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o fornirli. **[Em. 74]**

(137) La diffusione di informazioni che incoraggino l'acquisto di medicinali dovrebbe essere considerata nel contesto della nozione di pubblicità dei medicinali, anche quando tali informazioni non si riferiscono a un medicinale specifico, bensì a medicinali non specificati.

(138) La pubblicità dei medicinali dovrebbe essere sottoposta a condizioni rigorose e ad un controllo adeguato ed efficace. In proposito, è opportuno ispirarsi ai meccanismi di controllo introdotti dalla direttiva 2006/114/CE.

(138 bis) A causa della portata globale dei social media, i pazienti e i consumatori sono sempre più esposti alle pratiche promozionali che utilizzano celebrità per pubblicizzare i medicinali. La Commissione dovrebbe valutare l'esposizione e l'impatto della pubblicità e delle promozioni farmaceutiche online e adottare norme specifiche per regolamentare tali pratiche pubblicitarie e promozionali. **[Em. 75]**

(139) 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.

(139 bis) Anche un incentivo minimo può portare a decisioni di parte per quanto riguarda il comportamento dei medici in materia di prescrizione. Pertanto, per evitare conflitti di interessi, gli Stati membri dovrebbero tenere un registro per la trasparenza dei trasferimenti di valore per quanto riguarda le attività pubblicitarie rivolte a persone autorizzate a prescrivere medicinali. La Commissione dovrebbe creare un portale web per elencare tutti i registri nazionali dei trasferimenti di valore alle persone abilitate a prescrivere medicinali. **[Em. 76]**

(140) I «medicinali ad associazione» innovativi e gli altri medicinali sviluppati sono complessi per quanto concerne la loro composizione e somministrazione. Di conseguenza, oltre alle persone autorizzate a prescrivere medicinali, anche le persone autorizzate a somministrare medicinali devono avere familiarità con tutte le caratteristiche di tali medicinali, in particolare con la somministrazione e l'uso sicuri, comprese le istruzioni complete per i pazienti. A tale fine è altresì chiaramente consentito fornire informazioni sui medicinali soggetti a prescrizione medica alle persone autorizzate a somministrarli.

(141) È opportuno che le persone autorizzate a prescrivere, a somministrare o a fornire medicinali abbiano accesso a fonti di informazioni imparziali e obiettive sui medicinali disponibili sul mercato. Spetta, tuttavia, agli Stati membri prendere tutte le misure opportune a tal fine, in funzione della loro situazione particolare.

(142) Al fine di garantire che le informazioni sull'uso dei medicinali nei pazienti pediatrici siano adeguatamente prese in considerazione al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per i nuovi medicinali o quando si sviluppano indicazioni pediatriche di medicinali già autorizzati protetti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare è necessario introdurre l'obbligo di presentare i risultati degli studi effettuati presso la popolazione pediatrica conformemente ad un piano di indagine pediatrica approvato, oppure la prova dell'ottenimento di una deroga o un differimento, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oppure di una domanda riguardante una nuova indicazione

terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione. Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego di un medicinale in pazienti pediatrici siano stati sviluppati correttamente, le autorità competenti responsabili dell'autorizzazione di un medicinale dovrebbero verificarne la conformità al piano di indagine pediatrica approvato e a eventuali deroghe e differimenti nella fase di convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

(143) Per fornire agli operatori sanitari e ai pazienti informazioni sull'uso sicuro ed efficace dei medicinali nella popolazione pediatrica, i risultati degli studi condotti conformemente a un piano di indagine pediatrica, indipendentemente dal fatto che sostengano o meno l'uso del medicinale nei pazienti pediatrici, e informazioni adeguate dovrebbero essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo. Nelle informazioni sul prodotto dovrebbero essere incluse anche le informazioni concernenti le deroghe. Qualora siano stati rispettati tutti i criteri del piano di indagine pediatrica, tale fatto andrebbe registrato nell'autorizzazione all'immissione in commercio e dovrebbe quindi costituire la base per la concessione dei premi alle imprese.

(144) I dati e le informazioni pertinenti raccolti mediante studi clinici condotti prima dell'introduzione nell'Unione di un regolamento sui medicinali per uso pediatrico e ricevuti dalle autorità competenti dovrebbero essere valutati senza indebito ritardo e presi in considerazione per l'eventuale variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti.

(145) È opportuno attribuire alla Commissione competenze di esecuzione al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione ~~del~~***della*** presente ~~regolamento~~***direttiva***. È altresì opportuno che tali competenze siano esercitate conformemente al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio ([39]). **[Em. 77]**

(146) Data la necessità di ridurre i tempi complessivi di approvazione dei medicinali, il tempo che intercorre tra il parere del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e la decisione finale in merito a qualsiasi decisione della Commissione relativa ad autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, in particolare in materia di deferimenti, dovrebbe, in linea di principio, essere ridotto a 46 giorni.

(147) Sulla base del parere dell'Agenzia, la Commissione dovrebbe adottare una decisione in merito al deferimento mediante atti di esecuzione. In casi giustificati, la Commissione può rinviare il parere per un ulteriore esame o discostarsi nella sua decisione dal parere dell'Agenzia. Tenendo conto della necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti, è opportuno riconoscere che il presidente del comitato permanente per i medicinali per uso umano utilizzerà i meccanismi disponibili a norma del regolamento (UE) n. 182/2011 e in particolare la possibilità di ottenere il parere dei comitati con procedura scritta ed entro termini rapidi che, in linea di principio, non supereranno i 10 giorni di calendario.

(148) Alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di adottare le necessarie modifiche dell'allegato II al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnico.

(149) Al fine di integrare o modificare determinati elementi non essenziali della presente direttiva, è opportuno delegare alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 TFUE riguardo alla specificazione della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della sostanza attiva, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file della sostanza attiva e del relativo certificato, dell'accesso al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione; alla specificazione dei master file ~~della qualità~~ supplementari destinati a fornire informazioni su un componente di un medicinale, della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della qualità ***o di certificato del master file della tecnologia di piattaforma***, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file ~~della qualità~~ e del relativo certificato e dell'accesso al master file ~~della qualità~~ e alla relativa relazione di valutazione; alla determinazione delle situazioni nelle quali possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione; alla specificazione delle categorie di medicinali cui potrebbe essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio soggetta a obblighi specifici e alla specificazione delle procedure e delle prescrizioni per il rilascio di tale autorizzazione all'immissione in commercio e per il suo rinnovo; alla specificazione delle esenzioni alle variazioni e delle categorie in cui le variazioni dovrebbero essere classificate e alla definizione delle procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nonché alla specificazione delle condizioni e delle procedure per la cooperazione con paesi terzi e organizzazioni

([39]) Regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione (GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13).

internazionali per l'esame delle domande relative a tali variazioni. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016 ([40]). In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati. **[Em. 78]**

(150) La presente direttiva mira a consentire il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali e a garantire un livello elevato di protezione della salute umana nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche e attività dell'Unione come stabilito all'articolo 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea.

(151) Poiché gli obiettivi della presente direttiva, vale a dire la fissazione di norme sui medicinali che garantiscano la tutela della sanità pubblica e dell'ambiente nonché il funzionamento del mercato interno, non possono essere conseguiti in misura sufficiente dagli Stati membri dato che norme nazionali determinerebbero una mancanza di armonizzazione, un accesso non paritario dei pazienti ai medicinali e ostacoli al mercato interno, ma, a motivo dei loro effetti, possono essere conseguiti meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'articolo 5 del trattato sull'Unione europea. La presente direttiva si limita a quanto è necessario per conseguire tali obiettivi in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo.

(152) Conformemente alla dichiarazione politica comune del 28 settembre 2011 degli Stati membri e della Commissione sui documenti esplicativi ([41]), gli Stati membri si sono impegnati ad accompagnare, in casi giustificati, la notifica delle loro misure di recepimento con uno o più documenti che chiariscano il rapporto tra gli elementi costitutivi di una direttiva e le parti corrispondenti degli strumenti nazionali di recepimento. Per quanto riguarda la presente direttiva, il legislatore ritiene che la trasmissione di tali documenti sia giustificata,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Capo I:

oggetto, ambito di applicazione e definizioni

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

1. La presente direttiva stabilisce norme in materia di immissione in commercio, fabbricazione, importazione, esportazione, fornitura, distribuzione, farmacovigilanza, controllo e impiego di medicinali per uso umano.

2. La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio ***negli Stati membri***. **[Em. 79]**

3. Oltre che ai prodotti di cui al paragrafo 2, il capo XI si applica anche ai materiali di partenza, alle sostanze attive, agli eccipienti e ai prodotti intermedi.

4. Nel caso in cui un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, rientri contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa dell'Unione e vi sia un conflitto tra la presente direttiva e tale altra normativa dell'Unione, prevalgono le disposizioni della presente direttiva.

Nel caso in cui, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, emergano interrogativi circa lo status normativo di una sostanza o di un prodotto, l'autorità competente o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, l'Agenzia consulta altri organismi consultivi e di regolamentazione pertinenti al fine di giungere a una decisione sullo status normativo della sostanza o del prodotto interessato. Quando adotta qualsiasi decisione su tale questione, l'autorità competente o l'Agenzia rende disponibili al pubblico i pareri di altre autorità o organismi consultati. **[Em. 80]**

([40]) GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1.
([41]) GU C 369 del 17.12.2011, pag. 14.

5. La presente direttiva non si applica:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente («formula magistrale»);

b) ai medicinali preparati in farmacia conformemente alla farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia ***o a un'altra farmacia che intenda fornire il medicinale direttamente al paziente*** («formula officinale»); **[Em. 81]**

c) ai medicinali sperimentali quali definiti all'articolo 2, punto 5), del regolamento (UE) n. 536/2014.

c bis) ai medicinali preparati in anticipo, in casi debitamente giustificati, dal reparto farmaceutico di un ospedale («formula ospedaliera»), forniti su prescrizione medica a uno o più pazienti dal reparto farmaceutico dell'ospedale. **[Em. 82]**

6. I medicinali di cui al paragrafo 5, ~~lettera a)~~***lettere a) e b)***, possono essere preparati in anticipo, in casi debitamente giustificati, da una farmacia che serve un ospedale, sulla base delle prescrizioni mediche stimate all'interno di tale ospedale per i sette giorni successivi ***o, se debitamente giustificato in base alla stabilità del medicinale, per un periodo di tempo diverso***. **[Em. 83]**

7. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per sviluppare la produzione e l'uso di medicinali derivati da sostanze di origine umana provenienti da donazioni volontarie e non retribuite ***conformemente al regolamento (UE) 2024/1938.*** **[Em. 84]**

8. La presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati lasciano impregiudicata l'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di sostanze di origine umana o cellule animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da tali cellule animali o sostanze di origine umana, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione di cui sopra. Gli Stati membri comunicano alla Commissione le legislazioni nazionali in questione.

9. Le disposizioni della presente direttiva si applicano ferme restando le competenze delle autorità degli Stati membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali o di inclusione dei medesimi nell'ambito di applicazione dei sistemi nazionali di assicurazione malattia, sulla base di condizioni sanitarie, economiche e sociali.

10. La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano quanto segue:

~~a) la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi;~~ **[Em. 85]**

b) l'uso di qualsiasi tipo specifico di sostanza di origine umana o di cellule animali, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione di cui sopra;

c) la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da tali cellule animali o sostanze di origine umana, per motivi non contemplati dal diritto dell'Unione.

Articolo 2

Medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera

1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 1, soltanto il presente articolo si applica ai medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente alle prescrizioni di cui al paragrafo 3 e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico ***e, se del caso, di un farmacista ospedaliero. Per soddisfare i criteri relativi a una preparazione «su base non ripetitiva», l'esenzione è concessa solo*** in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico ~~destinato ad~~***al fine di soddisfare le esigenze specifiche di*** un determinato paziente («medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera»). **[Em. 86]**

2. La fabbricazione di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera è subordinata all'approvazione da parte dell'autorità competente dello Stato membro («approvazione dell'esenzione ospedaliera»). Gli Stati membri notificano qualsiasi approvazione di questo tipo all'Agenzia, così come ogni loro modifica successiva.

La domanda per l'approvazione dell'esenzione ospedaliera è presentata all'autorità competente dello Stato membro in cui è ubicato l'ospedale. ***La domanda contiene prove sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia prevista dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera.*** **[Em. 87]**

3. Gli Stati membri provvedono affinché i medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera soddisfino ~~prescrizioni~~***buone prassi di formule magistrali adeguate ai processi ospedalieri e comunque*** equivalenti alle buone prassi di fabbricazione e alla tracciabilità per i medicinali per terapie avanzate di cui, rispettivamente, agli articoli 5 e 15 del regolamento (CE) n. 1394/2007 ***del Parlamento europeo e del Consiglio*** [42], nonché prescrizioni in materia di farmacovigilanza equivalenti a quelle previste a livello di Unione a norma del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. ***Ciò comprende ispezioni in loco nonché piani di tracciabilità e farmacovigilanza e la valutazione dei dati preclinici e clinici generati dal richiedente.*** **[Em. 88]**

4. Gli Stati membri provvedono affinché i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera***, così come tutti i dati pertinenti ottenuti dal follow-up dei pazienti per un periodo di tempo sufficiente dopo la somministrazione del medicinale per terapie avanzate,*** siano raccolti dal titolare dell'approvazione dell'esenzione ospedaliera e dallo stesso comunicati all'autorità competente dello Stato membro almeno una volta l'anno***. I dati sono raccolti e comunicati in modo strutturato e standardizzato che consenta risultati e conclusioni solidi, affidabili e comparabili***. L'autorità competente dello Stato membro riesamina tali dati e verifica la conformità dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera alle prescrizioni di cui al paragrafo 3. ***Le autorità competenti garantiscono che alle istituzioni accademiche e senza scopo di lucro sia fornita consulenza scientifica e normativa al fine di garantire meccanismi di segnalazione adeguati.*** **[Em. 89]**

5. Se un'approvazione dell'esenzione ospedaliera è revocata a causa di preoccupazioni in materia di sicurezza o efficacia, l'autorità competente degli Stati membri che l'ha approvata ne informa l'Agenzia e le autorità competenti degli altri Stati membri.

6. L'autorità competente dello Stato membro trasmette annualmente all'Agenzia i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia di un medicinale per terapia avanzata preparato in regime di esenzione ospedaliera. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce ***mediante regolari aggiornamenti*** un archivio di tali dati ***e delle informazioni sull'autorizzazione, la sospensione o la revoca delle approvazioni delle esenzioni ospedaliere, che è aggiornato periodicamente***. ***L'archivio è accessibile al pubblico, ad eccezione dei dati personali e delle informazioni commerciali a carattere riservato.*** **[Em. 90]**

7. La Commissione adotta atti di esecuzione al fine di specificare quanto segue:

~~a) i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera di cui al paragrafo 1, secondo comma, comprese le evidenze relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera ai fini dell'approvazione in questione e di successive modifiche;~~ **[Em. 91]**

b) il formato per la raccolta e comunicazione dei dati di cui al paragrafo 4;

c) le modalità per lo scambio di conoscenze tra i titolari delle approvazioni dell'esenzione ospedaliera all'interno dello stesso Stato membro o di Stati membri diversi;

c bis) le modalità di orientamento delle istituzioni accademiche e senza scopo di lucro attraverso i requisiti della clausola di esenzione ospedaliera. **[Em. 92]**

~~d) le modalità per la preparazione e l'uso di medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera su base non ripetitiva.~~ **[Em. 93]**

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Entro [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 per integrare la presente direttiva stabilendo quanto segue:

a) i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera di cui al paragrafo 1, secondo comma, comprese le evidenze relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera ai fini dell'approvazione in questione e di successive modifiche;

b) le modalità per l'attuazione armonizzata della preparazione e dell'uso di medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera su base non ripetitiva. **[Em. 94]**

[42] Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 1).

8. L'Agenzia presenta alla Commissione una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle approvazioni delle esenzioni ospedaliere sulla base dei contributi degli Stati membri e dei dati di cui al paragrafo 4. La ***relazione è resa pubblica. La*** prima relazione è presentata tre anni dopo [OP: inserire la data: 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e le successive ogni cinque anni. **[Em. 95]**

8 bis. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono autorizzare lo scambio transfrontaliero di medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera in casi giustificati di necessità medica e in assenza di altre soluzioni per il singolo paziente. Un secondo medico e un farmacista ospedaliero nello Stato membro di destinazione sono designati per detenere l'esclusiva responsabilità professionale dell'uso e della raccolta di dati di follow-up per il medicinale per terapie avanzate. Le informazioni sullo scambio transfrontaliero sono trasmesse alle autorità competenti di entrambi gli Stati membri e condivise nell'archivio pubblico di cui al paragrafo 6 dall'autorità competente dello Stato membro di origine del medicinale per terapie avanzate. **[Em. 96]**

Articolo 3

Eccezioni in determinate circostanze

1. Per rispondere ad esigenze speciali, uno Stato membro può escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, preparati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità ***o preparati conformemente alle specifiche di un'autorità competente***. Tuttavia in tal caso gli Stati membri incoraggiano gli operatori sanitari e i pazienti a comunicare i dati sulla sicurezza dell'uso di tali prodotti all'autorità competente dello Stato membro conformemente all'articolo 97***, e istituiscono canali a tal fine***. **[Em. 97]**

Per gli allergeni forniti a norma del presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro possono chiedere la presentazione di informazioni pertinenti conformemente all'allegato II.

2. Fatto salvo l'articolo 30 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente l'uso e la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

3. Gli Stati membri assicurano che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. Tali disposizioni si applicano indipendentemente dal rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata.

4. Il paragrafo 3 non incide sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi di cui alla [direttiva 85/374/CEE del Consiglio ([43]) – OP: sostituire il riferimento con quello del nuovo strumento di cui al documento COM(2022) 495 in seguito all'adozione].

Articolo 4

Definizioni

1. Ai fini della presente direttiva si applicano le definizioni seguenti:

1) «medicinale»: qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che soddisfi almeno una delle condizioni seguenti:

   a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o

([43]) Direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi (GU L 210 del 7.8.1985, pag. 29).

b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

2) «sostanza»: ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

a) umana, come: tessuti e cellule, sangue umano, secrezioni umane e derivati del sangue umano;

b) animale, come: animali interi, organi animali e loro parti, tessuti e cellule animali, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, sangue animale e suoi derivati;

c) vegetale, come: piante, comprese le alghe, parti di piante, secrezioni ed essudati vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

d) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

e) microrganismi, come: batteri, virus e protozoi;

f) funghi, compresi i microfunghi (lievito);

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

4) «materiale di partenza»: qualsiasi materia dalla quale è fabbricata o estratta una sostanza attiva;

5) «eccipiente»: qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva;

6) «eccipiente funzionale»: un eccipiente che contribuisce o migliora le prestazioni di un medicinale o svolge un'azione accessoria a quella della sostanza attiva, ma che non fornisce di per sé un contributo terapeutico;

7) «medicinale per terapia avanzata»: un medicinale per terapia avanzata quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007;

8) «allergene»: qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante;

9) «autorità competenti»: l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri;

10) «Agenzia»: l'Agenzia europea per i medicinali;

11) «non clinico»: uno studio o una prova in vitro***, ex vivo***, in silico o in chemico, o una prova in vivo non eseguita su esseri umani, concernente l'indagine sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale. Tali prove possono comprendere saggi semplici e complessi basati su cellule umane, sistemi microfisiologici, compresi organi su chip (organ-on-chip), modellizzazione computerizzata ***e altri metodi in silico***, altri metodi di prova basati sulla biologia umana o non umana***, compresi modelli di uova acquatiche nonché di specie invertebrate*** e prove su animali; **[Em. 98]**

12) «medicinale di riferimento»: un medicinale che è o è stato autorizzato nell'Unione a norma dell'articolo 5, conformemente all'articolo 6;

13) «medicinale generico»: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento;

14) «medicinale biologico»: un medicinale la cui sostanza attiva è prodotta o estratta da una fonte biologica e che, a causa della sua complessità, può richiedere per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di prove fisico-chimico-biologiche, insieme alla relativa strategia di controllo;

15) «lettera di accesso»: un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, attestante che tali dati possono essere utilizzati a vantaggio di terzi da un'autorità competente o dalla Commissione ai fini della presente direttiva;

16) «medicinale ad associazione fissa»: un medicinale costituito da un'associazione di sostanze attive, destinato ad essere immesso in commercio come un'unica forma farmaceutica;

17) «confezione multimedicinale»: una confezione che contiene più di un medicinale con un unico nome di fantasia e destinata ad essere utilizzata in un trattamento medico, quando i singoli medicinali contenuti nella confezione sono somministrati contemporaneamente o in sequenza a scopo medico;

18) «radiofarmaco»: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico;

19) «generatore di radionuclidi»: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui è prodotto un radionuclide discendente che è quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

20) «kit»: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;

21) «precursore di radionuclidi»: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

22) «antimicrobico»: qualsiasi medicinale con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzato per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali ~~e~~***,*** gli antimicotici ***e gli antiprotozoari***; **[Em. 99]**

23) «combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico»: una combinazione di un medicinale con un dispositivo medico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, se:

   a) i due elementi costituiscono un prodotto integrato e l'azione del medicinale è principale e non accessoria a quella del dispositivo medico; o

   b) il medicinale è destinato ad essere somministrato dal dispositivo medico e i due sono immessi in commercio in modo tale da costituire un unico prodotto integrato destinato esclusivamente ad essere utilizzato nella combinazione in questione e il dispositivo medico non è riutilizzabile;

24) «medicinale combinato per terapia avanzata»: un medicinale per terapia avanzata combinata quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007, anche quando un medicinale di terapia genica costituisce parte di un medicinale combinato per terapia avanzata;

25) «medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico»: un medicinale presentato in una confezione con un dispositivo medico o da utilizzare con un dispositivo medico specifico, quale definito dal regolamento (UE) 2017/745, e menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;

26) «combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico»: una combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico (quale definito dal regolamento (UE) 2017/745 ***e dal regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio*** ([44])***)*** in cui i due elementi sono destinati ad essere utilizzati in una data combinazione conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto; **[Em. 100]**

27) «medicinale immunologico»:

   a) qualsiasi vaccino o allergene; o

   b) qualsiasi medicinale costituito da tossine o sieri utilizzato allo scopo di indurre un'immunità passiva o diagnosticare lo stato di immunità;

28) «vaccino»: qualsiasi medicinale destinato a generare una risposta immunitaria per la prevenzione, compresa la profilassi in seguito ad esposizione, e per il trattamento di malattie causate da un agente infettivo;

29) «medicinale di terapia genica»: un medicinale~~, ad eccezione dei vaccini contro le malattie infettive, contenente o costituito da:~~ ***di tipo 1 o di tipo 2;***

   ~~a) una sostanza o un'associazione di sostanze destinata a modificare il genoma ospite in modo specifico per sequenza oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tale modifica; o~~

   ~~b) un acido nucleico ricombinante o sintetico utilizzato negli esseri umani o somministrato agli esseri umani al fine di regolare, sostituire o aggiungere una sequenza genetica che ne medi l'effetto mediante trascrizione o traduzione del materiale genetico trasferito oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tali modifiche;~~ **[Em. 101]**

([44]) ***Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 176).***

29 bis) «medicinale di terapia genica di tipo 1»: un medicinale contenente o costituito da una sostanza o un'associazione di sostanze che modifica il genoma ospite in modo specifico per sequenza oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tale modifica; **[Em. 102]**

29 ter) «medicinale di terapia genica di tipo 2»: un medicinale, ad eccezione di un vaccino contro una malattia infettiva, contenente o costituito da un acido nucleico ricombinante o sintetico utilizzato negli esseri umani o somministrato agli esseri umani al fine di regolare, sostituire o aggiungere una sequenza genetica che ne medi l'effetto mediante trascrizione o traduzione del materiale genetico trasferito oppure contenente o costituito da cellule sottoposte a tali modifiche; **[Em. 103]**

30) «medicinale di terapia cellulare somatica»: un medicinale biologico avente le caratteristiche seguenti:

a) contiene o è costituito da cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o è costituito da cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;

b) è presentato come avente proprietà atte a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato negli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.

Ai fini della lettera a), le manipolazioni elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007 non sono in particolare da considerare manipolazioni rilevanti;

30 bis) «tecnologia di piattaforma»: una tecnologia o una raccolta di tecnologie completa, ben definita, riproducibile e utilizzata per sostenere lo sviluppo, il processo di fabbricazione, il controllo della qualità o le prove dei medicinali o dei loro componenti che si basa su conoscenze preliminari ed è istituita secondo gli stessi principi scientifici sottostanti; **[Em. 104]**

30 ter) «master file della tecnologia di piattaforma»: un documento, preparato dal proprietario della tecnologia di piattaforma, che contiene i dati di una tecnologia di piattaforma per la quale esiste una ragionevole certezza scientifica che i principi scientifici sottostanti secondo i quali è istituita la tecnologia di piattaforma restino immutati in tutti i medicinali e si applichino indipendentemente dai componenti aggiunti alla piattaforma per un medicinale; **[Em. 105]**

31) «medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dai medicinali per terapie avanzate»: qualsiasi medicinale contenente, costituito da o derivato da una sostanza di origine umana (SoHO), quale definita nel regolamento [regolamento sulle sostanze di origine umana], diversa da tessuti e cellule, che sia di coerenza standardizzata e sia preparato mediante:

a) un metodo che comporta un processo industriale comprendente la messa in comune di donazioni***, per finalità che esulano dalla lavorazione delle sostanze di origine umana per l'inattivazione degli agenti patogeni o concentrati***; o **[Em. 106]**

b) un procedimento che estrae un principio attivo dalla sostanza di origine umana o trasforma la sostanza di origine umana modificandone le proprietà intrinseche;

32) «piano di gestione del rischio»: una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;

33) «valutazione del rischio ambientale»: la valutazione del rischio per l'ambiente o del rischio per la sanità pubblica derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente a seguito ***della fabbricazione,*** dell'uso e dello smaltimento dello stesso e l'individuazione di misure di prevenzione, limitazione e attenuazione del rischio. Per i medicinali aventi una modalità d'azione antimicrobica, la valutazione del rischio ambientale comprende anche una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente a causa della fabbricazione, dell'uso e dello smaltimento di tale medicinale; **[Em. 107]**

34) «resistenza antimicrobica»: capacità di un microrganismo di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di agente antimicrobico generalmente sufficiente ***, o che lo è stato in precedenza,*** a inibire o uccidere tale microrganismo; **[Em. 108]**

35) «rischi connessi all'utilizzo del medicinale»: ogni rischio

a) connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la sanità pubblica;

b) di effetti indesiderati per l'ambiente posti dal medicinale;

c) di effetti indesiderati per la sanità pubblica dovuti al rilascio del medicinale nell'ambiente, compresa la resistenza antimicrobica;

36) «master file della sostanza attiva»: un documento contenente una descrizione particolareggiata del processo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e del processo di convalida, preparato come documento distinto dal fabbricante della sostanza attiva;

37) «piano di indagine pediatrica»: un programma di ricerca e sviluppo che mira a garantire che siano generati i dati necessari per determinare le condizioni in cui un medicinale può essere autorizzato per il trattamento della popolazione pediatrica;

38) «popolazione pediatrica»: la parte della popolazione dalla nascita ai 18 anni;

39) «prescrizione medica»: ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;

40) «abuso di medicinali»: l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psicologico;

41) «rapporto rischi/benefici»: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi di cui al punto 35), lettera a);

42) «rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio»: la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentare quest'ultimo nello Stato membro interessato;

43) «foglietto illustrativo»: informazioni destinate all'utilizzatore che accompagnano il medicinale;

44) «confezionamento secondario»: il confezionamento in cui è collocato il confezionamento primario;

45) «confezionamento primario»: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;

46) «etichettatura»: le informazioni riportate sul confezionamento primario o sul confezionamento secondario;

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

48) «denominazione comune»: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per una sostanza attiva;

49) «dosaggio del medicinale»: il tenore in sostanze attive di un medicinale, espresso in quantità per unità posologica, per unità di volume o per unità di peso in funzione della forma farmaceutica;

50) «medicinale falsificato»: qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione circa:

a) la sua identità, compresi il confezionamento e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei componenti, compresi gli eccipienti, o il relativo dosaggio;

b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati.

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

51) «emergenza di sanità pubblica»: un'emergenza di sanità pubblica riconosciuta a livello dell'Unione dalla Commissione a norma dell'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio ([45]);

52) «soggetto che non esercita un'attività economica»: qualsiasi persona fisica o giuridica che non esercita un'attività economica e che:

a) non è un'impresa o non è controllata da un'impresa; e

b) non ha concluso alcun accordo con un'impresa in merito alla sponsorizzazione o alla partecipazione allo sviluppo del medicinale;

53) «microimprese e piccole e medie imprese»: le microimprese e le piccole e medie imprese quali definite all'articolo 2 della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione ([46]);

([45]) Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag. 26).

([46]) Raccomandazione della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese (GU L 124 del 20.5.2003, pag. 36).

54) «variazione» o «variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio»: qualsiasi modifica

a) dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 6, paragrafo 2, agli articoli da 9 a 14, all'articolo 62, all'allegato I e all'allegato II della presente direttiva e all'articolo 6 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]; o

b) dei termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed eventuali condizioni, obblighi o restrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o le modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo relative a modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto;

55) «studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione»: qualsiasi studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un pericolo per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio;

56) «sistema di farmacovigilanza»: un sistema usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel capo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto rischi/benefici;

57) «master file del sistema di farmacovigilanza»: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati;

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

59) «reazione avversa»: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale;

60) «reazione avversa grave»: la reazione avversa 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;

61) «reazione avversa inattesa»: la reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

62) «~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico»: un medicinale preparato a partire da ceppi 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; **[Em. 109]**

63) «medicinale tradizionale di origine vegetale»: medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui all'articolo 134, paragrafo 1;

64) «medicinale di origine vegetale»: ogni medicinale che contenga esclusivamente come principi attivi una o più sostanze vegetali o una o più preparazioni vegetali, oppure una o più sostanze vegetali in associazione ad una o più preparazioni vegetali;

65) «sostanze vegetali»: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata o allo stato fresco; inoltre taluni essudati che non sono stati sottoposti a un trattamento specifico sono anch'essi considerati sostanze vegetali. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varietà e autore);

66) «preparazioni vegetali»: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione, compresi le sostanze vegetali triturate o polverizzate, le tinture, gli estratti, gli oli essenziali, i succhi ottenuti per spremitura e gli essudati lavorati;

67) «medicinale tradizionale di origine vegetale corrispondente»: un medicinale tradizionale di origine vegetale che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale tradizionale di origine vegetale oggetto della richiesta;

68) «distribuzione all'ingrosso di medicinali»: qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, con o senza scopo di lucro, 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 o legittimate a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato;

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

70) «obbligo di servizio pubblico»: l'obbligo di ~~garantire~~***assicurare*** 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. **[Em. 110]**

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare le definizioni di cui al paragrafo 1, punti da 2) a 6), punto 8), punto 14) ~~e~~***,*** punti da 16) a ~~31~~***28) e punto 30***), alla luce del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale senza estendere l'ambito di applicazione delle definizioni stesse. **[Em. 111]**

Capo II

Prescrizioni per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e centralizzata

Sezione 1

Disposizioni generali

Articolo 5

Autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Un medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro soltanto se ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio dalle autorità competenti di uno Stato membro rilasciata a norma del capo III («autorizzazione all'immissione in commercio nazionale») oppure se ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] («autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata»).

2. Quando è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale a norma del paragrafo 1, ogni sviluppo concernente il medicinale oggetto di tale autorizzazione come indicazioni terapeutiche, dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione e presentazioni aggiuntivi, nonché le variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione sono parimenti autorizzati ai sensi del paragrafo 1 o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli da 9 a 12, anche per quanto concerne la scadenza del periodo di protezione normativa dei dati per le domande che utilizzano un medicinale di riferimento.

Articolo 6

Prescrizioni generali per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico è presentata all'autorità competente interessata in un formato comune. L'Agenzia mette a disposizione tale formato previa consultazione degli Stati membri.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene le informazioni e i documenti elencati nell'allegato I, presentati conformemente all'allegato II.

2 bis. Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata per un medicinale sulla base del master file della sostanza attiva, del master file della qualità supplementare o del master file della tecnologia di piattaforma laddove tale file esiste e vi è fatto riferimento nella domanda. **[Em. 112]**

3. I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e non cliniche e degli studi clinici di cui all'allegato I sono accompagnati da riassunti dettagliati conformemente all'articolo 7 e corroborati da dati grezzi.

4. Il sistema di gestione del rischio di cui all'allegato I è proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali ***per la salute umana o l'ambiente*** del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione. **[Em. 113]**

5. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non autorizzato nell'Unione al momento dell'entrata in vigore della presente direttiva e di indicazioni terapeutiche nuove, tra cui indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove di medicinali autorizzati protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con lo strumento nuovo una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare, comprende uno degli elementi seguenti:

a) i risultati di tutti gli studi eseguiti e i dettagli di tutte le informazioni raccolte conformemente al piano di indagine pediatrica approvato;

b) una decisione dell'Agenzia che concede una deroga per un prodotto specifico a norma dell'articolo 75, paragrafo 1, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

c) una decisione dell'Agenzia che concede una deroga per classe a norma dell'articolo 75, paragrafo 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

d) una decisione dell'Agenzia che concede un differimento a norma dell'articolo 81 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

e) una decisione dell'Agenzia, adottata in consultazione con la Commissione a norma dell'articolo 83 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], di derogare temporaneamente alla disposizione di cui alle lettere da a) a d) in caso di emergenze sanitarie.

I documenti presentati conformemente alle lettere da a) a d) coprono, nell'insieme, tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica.

In assenza di un piano d'indagine pediatrica conformemente al primo comma, lettera a), o qualora a tale riguardo non sia stato effettuato uno studio comparativo, è presentata una giustificazione e, se del caso, sono ottenute anche prove da studi a lungo termine successivi all'immissione in commercio. **[Em. 114]**

6. Le disposizioni di cui al paragrafo 5 non si applicano ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 9, 11, 13, degli articoli da 125 a 141 e ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 10 e 12 che non sono protetti né da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], né da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare.

7. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che il principio della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento della sperimentazione animale per fini scientifici è stato applicato conformemente alla direttiva 2010/63/UE per quanto concerne gli studi sugli animali condotti a sostegno della domanda.

Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non effettua sperimentazioni animali qualora siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale. ***Qualora non siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale, i richiedenti che utilizzano la sperimentazione animale assicurano che il principio della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento della sperimentazione animale a fini scientifici sia stato applicato conformemente alla direttiva 2010/63/UE per quanto concerne gli studi sugli animali condotti con lo scopo di sostenere la domanda.*** **[Em. 115]**

Articolo 7

Verifica di esperti

1. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio provvede affinché i riassunti dettagliati di cui all'articolo 6, paragrafo 3, prima di essere presentati alle autorità competenti, siano elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali. Le qualifiche tecniche o professionali degli esperti sono specificate in un breve curriculum vitae.

2. Gli esperti di cui al paragrafo 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 13, conformemente alle prescrizioni di cui all'allegato II.

Articolo 8

Medicinali fabbricati al di fuori dell'Unione

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché:

a) le autorità competenti degli Stati membri si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'allegato I, o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nelle informazioni che accompagnano la domanda conformemente all'allegato I;

b) le autorità competenti degli Stati membri possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, in casi giustificati, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso, le verifiche delle autorità competenti degli Stati membri sono effettuate anche nello stabilimento indicato.

Sezione 2

Prescrizioni specifiche per domande semplificate di autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 9

Domande relative a medicinali generici

1. In deroga all'articolo 6, paragrafo 2, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico non è tenuto a fornire alle autorità competenti i risultati delle prove non cliniche e degli studi clinici se è dimostrata l'equivalenza del medicinale generico con il medicinale di riferimento.

2. Al fine di dimostrare l'equivalenza di cui al paragrafo 1, il richiedente presenta alle autorità competenti studi di equivalenza, o una giustificazione del motivo per cui tali studi non sono stati effettuati, e dimostra che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti stabiliti negli opportuni orientamenti dettagliati.

3. Il paragrafo 1 si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda relativa al medicinale generico. Il tal caso il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda, l'autorità competente dell'altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, a qualsiasi altra documentazione pertinente.

Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate costituire la medesima forma farmaceutica.

4. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza o all'efficacia. In tali casi il richiedente presenta informazioni supplementari per dimostrare che i vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva non presentano differenze significative per quanto concerne tali proprietà.

5. In caso di differenza significativa per quanto riguarda le proprietà di cui al paragrafo 4, il richiedente presenta informazioni supplementari allo scopo di dimostrare la sicurezza o l'efficacia dei vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva autorizzata del medicinale di riferimento in una domanda a norma dell'articolo 10.

Articolo 10

Domande relative a medicinali ibridi

Nei casi in cui il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico o presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento, i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza ed efficacia del medicinale ibrido. ***L'Agenzia adotta orientamenti in merito alle prove e agli studi clinici appropriati per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali ibridi.*** **[Em. 116]**

Articolo 11

Domande relative a medicinali biosimilari

Per un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento («medicinale biosimilare»), alle autorità competenti sono forniti i risultati di prove e studi di comparabilità adeguati. Il tipo e la quantità di dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato II e i relativi orientamenti dettagliati. I risultati di altre prove e altri studi contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non sono forniti.

Articolo 12

Domande relative a medicinali bioibridi

Nei casi in cui un medicinale biosimilare presenta cambiamenti in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale biologico di riferimento («medicinale bioibrido»), i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale biologico di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza o efficacia del medicinale biosimilare. ***L'Agenzia adotta orientamenti in merito alle prove e agli studi clinici appropriati per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali bioibridi.*** **[Em. 117]**

Articolo 13

Domande basate sui dati bibliografici

Nei casi in cui per la sostanza attiva del medicinale interessato non è o non è stato autorizzato alcun medicinale di riferimento, il richiedente, in deroga all'articolo 6, paragrafo 2, non è tenuto a fornire i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben noto nell'Unione da almeno 10 anni per il medesimo uso terapeutico e la medesima via di somministrazione e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato II. In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti da dati bibliografici appropriati sotto forma di letteratura scientifica. ***Va fornita una giustificazione in merito alla pertinenza di tale letteratura per il medicinale.*** **[Em. 118]**

Articolo 14

Domande basate sul consenso

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione può, mediante una lettera di accesso, consentire che sia fatto ricorso alla documentazione di cui all'articolo 6, paragrafo 2, per l'esame di una domanda successiva relativa ad altri medicinali con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

Sezione 3

Prescrizioni specifiche per le domande per talune categorie di medicinali

Articolo 15

Medicinale ad associazione fissa, ~~tecnologie di~~***autorizzazione all'immissione in commercio relativa alla*** piattaforma e confezioni multimedicinale **[Em. 119]**

1. Se giustificato a fini terapeutici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata per un medicinale ad associazione fissa.

2. Se giustificato a fini terapeutici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata~~, in circostanze eccezionali,~~ per un medicinale composto da un componente fisso e da un componente variabile predefinito al fine di affrontare, se del caso, varianti diverse di un agente infettivo o, se necessario, adattare il medicinale alle caratteristiche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti («~~tecnologia di~~***autorizzazione all'immissione in commercio relativa alla*** piattaforma»). **[Em. 120]**

Il richiedente che intende presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale chiede preventivamente l'accordo sulla presentazione di tale domanda da parte dell'autorità competente interessata.

3. Se giustificato da motivi di sanità pubblica e quando le sostanze attive non possono essere combinate all'interno di un medicinale ad associazione fissa, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata, in circostanze eccezionali, a una confezione multimedicinale.

Il richiedente che intende presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale chiede preventivamente l'accordo sulla presentazione di tale domanda da parte dell'autorità competente interessata

Articolo 16

Radiofarmaci

1. È necessaria un'autorizzazione all'immissione in commercio per i generatori di radionuclidi, i kit ***per preparazioni radiofarmaceutiche («kit»)*** e i precursori di radionuclidi, fatto salvo il caso in cui siano utilizzati come materiali di partenza, sostanze attive o intermedi di radiofarmaci oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 5, paragrafo 1. **[Em. 121]**

2. 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 radiofarmaci, in un centro sanitario autorizzato e solo a partire da generatori di radionuclidi, kit o precursori di radionuclidi autorizzati.

Articolo 17

Antimicrobici

1. Se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda un antimicrobico, oltre alle informazioni di cui all'articolo 6, essa contiene quanto segue:

a) un piano di ***accesso e*** stewardship antimicrobica di cui all'allegato I; **[Em. 122]**

b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 69 ed elencati nell'allegato I.

1 bis. Dopo il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro mette a disposizione del pubblico i documenti di cui al paragrafo 1. **[Em. 123]**

2. L'autorità competente ~~può imporre~~***rivede le informazioni trasmesse a norma del paragrafo 1, lettera b). L'autorità competente impone*** obblighi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se ritiene insoddisfacenti le misure di attenuazione del rischio contenute nel piano di ***accesso e*** stewardship antimicrobica. **[Em. 124]**

3. ***Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, ove possibile, che l'antimicrobico possa essere distribuito per unità in numero corrispondente alle quantità che coprono la durata del trattamento. Se un antimicrobico non può essere distribuito per unità,*** il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che le dimensioni della confezione dell'antimicrobico corrispondano alla posologia e alla durata abituali del trattamento. **[Em. 125]**

Articolo 18

Combinazioni integrate di medicinali con dispositivi medici

1. Per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione integrata del medicinale con il dispositivo medico.

Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, le autorità competenti valutano il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico***, se del caso in particolare per i pazienti pediatrici, includendo aspetti quali lo stoccaggio, l'assemblaggio, la pulizia e la tecnica richiesta per l'applicazione o l'assunzione***. **[Em. 126]**

2. Per quanto riguarda la sicurezza e le prestazioni della parte costituita dal dispositivo medico della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, si applicano i pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico comprende la documentazione a sostegno della conformità della parte costituita dal dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui al paragrafo 2 conformemente all'allegato II, compresa, se del caso, la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.

4. Nella valutazione della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico in questione, le autorità competenti riconoscono i risultati della valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo medico di tale combinazione integrata ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico di cui al paragrafo 1.

Articolo 19

Medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico

1. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale, tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico.

Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, del medicinale di cui al primo comma, le autorità competenti valutano il rapporto rischi/benefici di tale medicinale, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico.

2. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico, il dispositivo medico soddisfa le prescrizioni di cui al regolamento (UE) 2017/745.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico comprende la documentazione a sostegno della conformità del dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui al paragrafo 2 conformemente all'allegato II, compresa, se del caso, la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.

4. Nella valutazione del medicinale di cui al paragrafo 1, l'autorità competente riconosce i risultati della valutazione della conformità del dispositivo medico interessato ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici del medicinale di cui al paragrafo 1, tenendo conto dell'uso del medicinale con il dispositivo medico.

6. Se l'azione del medicinale non è accessoria a quella del dispositivo medico, il medicinale è conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al regolamento (UE) 2017/745.

In tal caso il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, su richiesta delle autorità competenti, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio dopo l'autorizzazione del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Articolo 20

Combinazioni di medicinali con prodotti diversi da dispositivi medici

1. Per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace della combinazione del medicinale e di tale prodotto diverso da un dispositivo medico.

Nell'ambito della valutazione, a norma dell'articolo 29, della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, l'autorità competente valuta il rapporto rischi/benefici di tale combinazione, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme all'altro prodotto.

2. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'autorità competente, presenta tutte le informazioni supplementari relative al prodotto diverso dal dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto rischi/benefici della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso dai dispositivi medici, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale con il prodotto di cui al paragrafo 1.

Sezione 4

Prescrizioni specifiche relative al fascicolo

Articolo 21

Piano di gestione del rischio

Il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 non è tenuto a presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e purché l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda.

Articolo 22

Valutazione del rischio ambientale e altre informazioni ambientali

1. Nell'elaborare la valutazione del rischio ambientale da presentare a norma dell'articolo 6, paragrafo 2, il richiedente tiene conto degli orientamenti scientifici sulla valutazione del rischio ambientale dei medicinali per uso umano di cui al paragrafo ~~6~~ ***5*** o fornisce tempestivamente all'Agenzia o, se del caso, all'autorità competente dello Stato membro interessato, i motivi ***debitamente giustificati*** di eventuali scostamenti rispetto agli orientamenti scientifici. Se disponibili, il richiedente tiene conto delle valutazioni del rischio ambientale esistenti realizzate ai sensi di altre normative dell'Unione. **[Em. 127]**

2. La valutazione del rischio ambientale indica se il medicinale o uno dei suoi principi o dei suoi altri componenti è una delle sostanze seguenti secondo i criteri di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008:

a) una sostanza persistente, bioaccumulabile e tossica (PBT);

b) una sostanza molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB);

c) una sostanza persistente, mobile e tossica (PMT), molto persistente e molto mobile (vPvM);

oppure se si tratta di agenti attivi sul sistema endocrino.

3. Il richiedente include inoltre nella valutazione del rischio ambientale misure di attenuazione del rischio per evitare o, qualora ciò non sia possibile, limitare le emissioni nell'aria, nell'acqua e nel suolo degli inquinanti elencati nelle direttive 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE e 2010/75/UE ***durante la fabbricazione, l'uso e lo smaltimento del medicinale***. Il richiedente fornisce una spiegazione dettagliata del fatto che le misure di attenuazione proposte sono adeguate e sufficienti ad affrontare i rischi individuati per l'ambiente. ***Se necessario, il richiedente include altresì informazioni sulle tecniche disponibili e sulle tecniche che saranno utilizzate per ridurre gli scarichi e le emissioni del medicinale, in particolare quelli che si verificano negli effluenti derivanti dal processo di fabbricazione prima che questi ultimi lascino i siti produttivi.*** **[Em. 128]**

4. La valutazione del rischio ambientale per gli antimicrobici comprende una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto all'intera catena di approvvigionamento e fabbricazione all'interno e all'esterno dell'Unione nonché all'uso e allo smaltimento***, anche da parte degli operatori sanitari e dei pazienti,*** dell'antimicrobico tenendo conto, se del caso, delle norme internazionali esistenti che hanno stabilito concentrazioni prevedibili prive di effetti (PNEC) specifiche per gli antibiotici. **[Em. 129]**

4 bis. Entro [12 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, dell'AEA e dell'ECDC, emana orientamenti sulle modalità di svolgimento della valutazione del rischio ambientale per gli antimicrobici diversi dagli antibiotici. **[Em. 130]**

5. L'Agenzia elabora orientamenti scientifici conformemente all'articolo 138 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di specificare i dettagli tecnici relativi ai requisiti per la valutazione del rischio ambientale per i medicinali per uso umano. Se del caso, l'Agenzia consulta l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ~~e l'Agenzia europea~~***, l'AEA, l'ECDC e altri portatori di interessi pertinenti, compresi i gestori*** dell'~~ambiente (AEA)~~***acqua potabile e delle acque reflue,*** in merito all'elaborazione di tali orientamenti scientifici. **[Em. 131]**

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna la valutazione del rischio ambientale con informazioni nuove senza indebito ritardo e lo comunica alle pertinenti autorità competenti, a norma dell'articolo 90, paragrafo 2, qualora informazioni nuove relative ai criteri di valutazione di cui all'articolo 29 diventino disponibili e possano portare a una modifica delle conclusioni della valutazione del rischio ambientale. L'aggiornamento comprende tutte le informazioni pertinenti provenienti dal monitoraggio ambientale, compreso il monitoraggio a norma della direttiva 2000/60/CE, da studi di ecotossicità, da valutazioni del rischio nuove o aggiornate ai sensi di altre normative dell'Unione, di cui al paragrafo 1, e da dati sull'esposizione ambientale.

Per una valutazione del rischio ambientale condotta prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], l'autorità competente chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare detta valutazione ***per includere le misure di attenuazione del rischio di cui al paragrafo 3. L'autorità competente chiede inoltre al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare detta valutazione*** se sono state individuate informazioni mancanti per medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente. **[Em. 132]**

7. Per i medicinali di cui agli articoli da 9 a 12, il richiedente può fare riferimento agli studi di valutazioni del rischio ambientale condotti per il medicinale di riferimento al momento dell'elaborazione della valutazione del rischio ambientale ***e fornisce qualsiasi altro dato e gli orientamenti scientifici di cui al paragrafo 1 del presente articolo***. **[Em. 133]**

7 bis. L'esito della valutazione del rischio ambientale, compresi i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è messo a disposizione del pubblico dall'Agenzia o, se del caso, dall'autorità competente dello Stato membro. **[Em. 134]**

7 ter. Quando pubblica le informazioni sulla valutazione del rischio ambientale, compreso il piano di accesso e stewardship antimicrobica di cui all'articolo 17, l'autorità competente elimina qualsiasi informazione commerciale di carattere riservato. **[Em. 135]**

Articolo 23

Valutazione del rischio ambientale di medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005

1. Entro il [OP: inserire la data = ~~30~~***24*** mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] l'Agenzia, previa consultazione delle autorità competenti degli Stati membri***, dell'ECDC***, dell'ECHA, dell'EFSA e dell'AEA, istituisce un programma per la valutazione del rischio ambientale da presentare conformemente all'articolo 22 per i medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005 che non sono stati sottoposti ad alcuna valutazione del rischio ambientale e che l'Agenzia ha individuato come potenzialmente dannosi per l'ambiente conformemente al paragrafo 2. **[Em. 136]**

L'Agenzia rende tale programma accessibile al pubblico.

2. L'Agenzia stabilisce i criteri scientifici per l'individuazione dei medicinali come potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la definizione dell'ordine di priorità della relativa valutazione del rischio ambientale, utilizzando un approccio basato sul rischio. A tal fine, l'Agenzia ***consulta i portatori di interessi pertinenti, compresi gli attori che gestiscono i residui dei medicinali e la loro produzione nell'ambiente, e*** può chiedere ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio la presentazione di dati o informazioni pertinenti. **[Em. 137]**

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali individuati nel programma di cui al paragrafo 1 presentano la valutazione del rischio ambientale all'Agenzia. L'Agenzia rende pubblico l'esito dell'esame di tale valutazione, compresi i dati ***e una sintesi degli studi di valutazione del rischio ambientale e i relativi risultati*** presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. **[Em. 138]**

4. Qualora nel programma di cui al paragrafo 1 siano stati individuati più medicinali contenenti la medesima sostanza attiva e che si prevede presentino i medesimi rischi per l'ambiente, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia incoraggiano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio a condurre studi congiunti per la valutazione del rischio ambientale, al fine di ridurre al minimo la duplicazione non necessaria di dati e del ricorso ad animali.

Articolo 24

Sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale relative ai dati sulle sostanze attive delle valutazioni del rischio ambientale

1. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri, istituisce un sistema di riesame, basato sulle sostanze attive, dei dati delle valutazioni del rischio ambientale («monografie di valutazione del rischio ambientale») per i medicinali autorizzati ***e pubblica le informazioni pertinenti su tale sistema***. Una monografia di valutazione del rischio ambientale comprende una serie completa di dati fisico-chimici, dati sul destino e dati sugli effetti sulla base di una valutazione di un'autorità competente. **[Em. 139]**

2. L'istituzione del sistema di monografie di valutazione del rischio ambientale si fonda su una definizione dell'ordine di priorità delle sostanze attive basata sul rischio ***e dei requisiti in materia di dati***. **[Em. 140]**

3. Nell'elaborazione della monografia di valutazione del rischio ambientale di cui al paragrafo 1, l'Agenzia può chiedere informazioni, studi e dati alle autorità competenti degli Stati membri e ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri, conduce un progetto pilota di prova di concetto delle monografie di valutazione del rischio ambientale da completare entro ~~tre anni~~***30 mesi*** dall'entrata in vigore della presente direttiva***, tenendo conto nel contempo degli esiti delle pertinenti iniziative dell'Unione concernenti la sperimentazione sugli animali***. **[Em. 141]**

5. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 e sulla base dei risultati di un progetto pilota di prova di concetto di cui al paragrafo 4, per integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

a) il contenuto e il formato delle monografie di valutazione del rischio ambientale;

b) le procedure per l'adozione e l'aggiornamento delle monografie di valutazione del rischio ambientale;

c) le procedure per la presentazione delle informazioni, degli studi e dei dati di cui al paragrafo 3;

d) i criteri di definizione dell'ordine di priorità basata sul rischio per la selezione e la definizione dell'ordine di priorità di cui al paragrafo 2;

e) il ricorso a monografie di valutazione del rischio ambientale nel contesto di domande nuove di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali a sostegno della relativa valutazione del rischio ambientale.

Articolo 25

Certificato del master file della sostanza attiva

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva chimica di un medicinale richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva, su un certificato del master file della sostanza attiva rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo («certificato del master file della sostanza attiva») o su un certificato attestante che la qualità della sostanza attiva in questione è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea.

I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della sostanza attiva soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della sostanza attiva.

2. L'Agenzia può rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva nei casi in cui i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva.

Al fine di ottenere un certificato del master file della sostanza attiva, la domanda è presentata all'Agenzia. Il richiedente di un certificato del master file della sostanza attiva dimostra che la sostanza attiva in questione non è già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un certificato del master file della sostanza attiva. L'Agenzia esamina la domanda e, in caso di esito positivo, rilascia il certificato valido in tutta l'Unione. Nel caso di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, la domanda di certificato del master file della sostanza attiva può essere presentata nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale corrispondente.

L'Agenzia istituisce un archivio dei master file delle sostanze attive, delle loro relazioni di valutazione e dei relativi certificati e garantisce la protezione dei dati personali. L'Agenzia assicura che le autorità competenti dello Stato membro interessato abbiano accesso all'archivio.

3. Il master file della sostanza attiva e il relativo certificato contengono tutte le informazioni richieste all'allegato II sulla sostanza attiva.

4. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva è il fabbricante della sostanza attiva.

5. Il titolare del certificato del master file della sostanza attiva tiene aggiornato detto master file in considerazione del progresso scientifico e tecnologico e introduce le modifiche necessarie per garantire che la sostanza attiva sia fabbricata e controllata secondo metodi scientifici generalmente accettati.

6. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante della sostanza per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della sostanza attiva o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della sostanza attiva o la loro conformità alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive di cui all'articolo 160.

Se il fabbricante di una sostanza attiva rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della sostanza attiva.

7. Se il titolare del certificato del master file della sostanza attiva non adempie gli obblighi di cui ai paragrafi 5 e 6, l'Agenzia può sospendere o ritirare il certificato e le autorità competenti degli Stati membri possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale che si basa su tale certificato o adottare misure destinate a vietare la fornitura del medicinale che si basa su tale certificato.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale rilasciata sulla base di un certificato del master file della sostanza attiva resta competente e responsabile per tale medicinale.

9. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva;

b) le norme per l'esame di una domanda di certificato del master file della sostanza attiva e per il rilascio del certificato;

c) le norme per la messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file delle sostanze attive;

d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della sostanza attiva e al certificato del master file della sostanza attiva;

e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione;

f) le norme relative all'accesso al master file della sostanza attiva e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della sostanza attiva.

Articolo 26

Master file della qualità supplementari

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una sostanza attiva diversa da una sostanza attiva chimica o relativi ad altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti a norma dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della qualità supplementare, su un certificato del master file della qualità supplementare rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo («certificato del master file della qualità supplementare») o su un certificato attestante che la qualità di tale sostanza è adeguatamente controllata dalla pertinente monografia della farmacopea europea.

I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un certificato del master file della qualità supplementare soltanto se non esiste alcun certificato sullo stesso master file della qualità supplementare.

2. L'articolo 25, paragrafi da 1 a 5 e paragrafi 7 e 8, si applica *mutatis mutandis* anche alla certificazione dei master file della qualità supplementari.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando:

a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della sostanza attiva;

b) i master file della qualità supplementari per i quali può essere utilizzato un certificato al fine di fornire informazioni specifiche sulla qualità di una sostanza***, una preparazione o altro materiale*** presente o ~~utilizzata~~***utilizzato*** nella fabbricazione di un medicinale***, comprese le terapie cellulari e geniche***; **[Em. 142]**

c) le norme per l'esame delle domande di messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file della qualità supplementari;

d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della qualità supplementare e al relativo certificato;

e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della qualità supplementare e alla relativa relazione di valutazione;

f) le norme relative all'accesso al master file della qualità supplementare e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della qualità supplementare.

4. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della qualità supplementare o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file della qualità.

Se il fabbricante di detta sostanza rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della qualità supplementare.

Articolo 26 bis

Master file della tecnologia di piattaforma supplementari

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una tecnologia di piattaforma, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della tecnologia di piattaforma supplementare o su un certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare rilasciato dall'Agenzia a norma del presente articolo («certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare»).

2. L'articolo 25, paragrafi 5, 7 e 8, si applica mutatis mutandis anche ai certificati dei master file della tecnologia di piattaforma supplementari.

3. Per descrivere adeguatamente il master file della tecnologia di piattaforma devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti scientifici pubblicati dall'Agenzia.

4. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando:

a) le norme che disciplinano il contenuto e il formato della domanda di certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare;

b) i master file della tecnologia di piattaforma supplementari per i quali può essere utilizzato un certificato al fine di fornire informazioni specifiche sulla tecnologia di piattaforma sulla base della quale è fabbricata una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale;

c) le norme per l'esame delle domande di messa a disposizione del pubblico dei certificati dei master file della tecnologia di piattaforma supplementari;

d) le norme per l'introduzione di modifiche al master file della tecnologia di piattaforma supplementare e al relativo certificato;

e) le norme relative all'accesso da parte delle autorità competenti degli Stati membri al master file della tecnologia di piattaforma supplementare e alla relativa relazione di valutazione;

f) le norme relative all'accesso al master file della tecnologia di piattaforma supplementare e alla relazione di valutazione da parte dei richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare.

5. L'Agenzia elabora e pubblica orientamenti scientifici sui requisiti per i master file della tecnologia di piattaforma supplementari.

6. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda o nel master file.

Se il titolare del master file della tecnologia di piattaforma supplementare rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere la domanda di certificato del master file della tecnologia di piattaforma supplementare. **[Em. 143]**

Articolo 27

Eccipienti

1. Il richiedente fornisce informazioni sugli eccipienti utilizzati in un medicinale conformemente alle prescrizioni di cui all'allegato II.

Gli eccipienti sono esaminati dalle autorità competenti come parte del medicinale.

2. I coloranti sono utilizzati nei medicinali soltanto se figurano in uno degli elenchi seguenti:

a) l'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati di cui all'allegato II, parte B, tabella 1, del regolamento (CE) n. 1333/2008 e sono conformi ai criteri di purezza e alle specifiche di cui al regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione;

b) l'elenco istituito dalla Commissione a norma del paragrafo 3.

3. La Commissione può stabilire un elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali diversi da quelli inclusi nell'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati.

La Commissione, se del caso sulla base di un parere dell'Agenzia, adotta una decisione sull'eventuale aggiunta del colorante in questione all'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al primo comma.

Un colorante può essere aggiunto all'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali soltanto se detto colorante è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati.

Se del caso, l'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali comprende i criteri di purezza, le specifiche o le restrizioni applicabili ai coloranti inclusi in tale elenco.

L'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali è stabilito mediante atti di esecuzione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

4. Se un colorante utilizzato nei medicinali è depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati, sulla base del parere scientifico dell'EFSA, l'Agenzia, su richiesta della Commissione o di propria iniziativa, emette senza indebito ritardo un parere scientifico sull'uso del colorante in questione nei medicinali, tenendo conto~~, se pertinente,~~ del parere dell'EFSA. Il parere dell'Agenzia è adottato dal comitato per i medicinali per uso umano. **[Em. 144]**

L'Agenzia trasmette senza indebito ritardo alla Commissione il proprio parere scientifico sull'uso del colorante nei medicinali unitamente a una relazione sulla valutazione.

Sulla base del parere dell'Agenzia e senza indebito ritardo, la Commissione decide se il colorante in questione può essere utilizzato nei medicinali e, se del caso, lo inserisce nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al paragrafo 3.

5. Se un colorante è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati per motivi che non richiedono un parere dell'EFSA, la Commissione decide in merito all'uso del colorante in questione nei medicinali e, se del caso, lo inserisce nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali di cui al paragrafo 3. In tali casi la Commissione ~~può chiedere~~***chiede*** il parere dell'Agenzia. **[Em. 145]**

6. Un colorante che è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati può comunque essere utilizzato come colorante nei medicinali fino a quando la Commissione non adotta la decisione in merito all'inclusione del colorante nell'elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali a norma del paragrafo 3.

7. I paragrafi da 2 a 6 si applicano anche ai coloranti utilizzati nei medicinali veterinari quali definiti all'articolo 4, punto 1), del regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio ([47]).

Sezione 5

Prescrizioni adattate relative al fascicolo

Articolo 28

Quadri adattati a causa delle caratteristiche o dei metodi inerenti al medicinale

1. I medicinali che figurano nell'elenco di cui all'allegato VII sono soggetti a prescrizioni scientifiche o normative specifiche dovute alle caratteristiche o ai metodi inerenti al medicinale, quando:

a) non è possibile valutare adeguatamente il medicinale o la categoria di medicinali applicando le prescrizioni applicabili a causa di sfide scientifiche o normative derivanti dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale; e

b) le caratteristiche o i metodi incidono positivamente sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale o della categoria di medicinale o forniscono un contributo importante all'accesso dei pazienti o alle cure prestate ai pazienti.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare l'allegato VII al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per integrare la presente direttiva stabilendo:

a) norme dettagliate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e la sorveglianza dei medicinali di cui al paragrafo 1;

b) la documentazione tecnica che i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui al paragrafo 1 devono presentare.

([47]) Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE.

4. Le norme dettagliate di cui al paragrafo 3, lettera a), sono proporzionate al rischio e all'impatto associati. Tali norme possono comportare prescrizioni adattate, rafforzate, soggette a deroga o differite. Qualsiasi deroga o differimento è limitato alla misura strettamente necessaria, proporzionata e debitamente giustificata dalle caratteristiche o dai metodi inerenti al medicinale ed è periodicamente riesaminato e valutato. Oltre alle norme dettagliate di cui paragrafo 3, lettera a), si applicano tutte le altre norme stabilite nella presente direttiva.

5. Fino all'adozione di norme dettagliate per medicinali specifici elencati nell'allegato VII a norma del paragrafo 3, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione può essere presentata conformemente all'articolo 6, paragrafo 2.

6. Nell'adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione tiene conto di tutte le informazioni disponibili risultanti da uno spazio di sperimentazione normativa istituito a norma dell'articolo 115 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

6 bis. La Commissione presenta una relazione sull'applicazione dei quadri adattati al Parlamento europeo e al Consiglio. La prima relazione è presentata cinque anni dopo [OP: inserire la data = 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e le successive ogni cinque anni. **[Em. 146]**

Capo III

Procedure per le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Sezione 1

Disposizioni generali

Articolo 29

Esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Per esaminare una domanda presentata a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14, l'autorità competente dello Stato membro:

a) verifica la conformità delle informazioni e dei documenti presentati a sostegno della domanda all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14 («convalida») ed esamina se le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli da 43 a 45 sono soddisfatte;

b) può sottoporre il medicinale, i relativi materiali di partenza o i relativi componenti e, se necessario, i prodotti intermedi o altri suoi elementi, al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro per accertarsi che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante del medicinale e descritti nelle informazioni che accompagnano la domanda conformemente all'allegato I siano soddisfacenti;

c) può, se del caso, esigere che il richiedente integri le informazioni che accompagnano la domanda in relazione agli elementi di cui all'articolo 6 e agli articoli da 9 a 14;

d) può prendere in considerazione e decidere in base a ulteriori evidenze disponibili, indipendentemente dai dati presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Quando l'autorità competente dello Stato membro si avvale della facoltà di cui al primo comma, lettera c), i termini di cui all'articolo 30 sono sospesi finché non siano stati fornite le informazioni supplementari richieste oppure per il tempo concesso al richiedente per fornire spiegazioni verbali o scritte.

3. Qualora l'autorità competente dello Stato membro ritenga che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia incompleta o contenga carenze critiche che possono impedire la valutazione del medicinale, essa ne informa il richiedente e fissa un termine per la presentazione delle informazioni e della documentazione mancanti. Se il richiedente non fornisce le informazioni e la documentazione mancanti entro il termine fissato, la domanda è considerata ***automaticamente*** ritirata. **[Em. 147]**

4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda.

L'autorità competente dello Stato membro riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro informa il richiedente di conseguenza e fissa un termine ***ragionevole*** affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro, la domanda si considera ***automaticamente*** ritirata. **[Em. 148]**

4 bis. Quando pubblica le informazioni sulla valutazione del rischio ambientale e sul piano di accesso e stewardship antimicrobica di cui all'articolo 17, l'autorità competente elimina qualsiasi informazione commerciale di carattere riservato. **[Em. 149]**

Articolo 30

Durata dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché la procedura per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale si concluda al massimo entro 180 giorni dalla presentazione di una domanda valida a decorrere dalla data della convalida della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 31

Tipi di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali possono essere rilasciate conformemente alle procedure di cui all'articolo 32 («procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio»), agli articoli 33 e 34 («procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale») o agli articoli 35 e 36 («procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali»).

Sezione 2

Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in un unico Stato membro

Articolo 32

Procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente all'articolo 6, paragrafo 2, nel quadro di una procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata all'autorità competente nello Stato membro in cui è richiesta detta autorizzazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro interessato esamina la domanda conformemente agli articoli 29 e 30 e rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli da 43 a 45 e alle disposizioni nazionali applicabili.

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata ai sensi della procedura meramente nazionale di autorizzazione all'immissione in commercio è valida esclusivamente nello Stato membro dell'autorità competente che l'ha rilasciata.

Sezione 3

Autorizzazioni all'immissione in commercio valide in vari Stati membri

Articolo 33

Ambito di applicazione della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in più Stati membri per lo stesso medicinale è presentata alle autorità competenti degli Stati membri in cui è richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Le autorità competenti degli Stati membri interessati esaminano le domande conformemente agli articoli 29, 30 e 34 e rilasciano un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli da 43 a 45.

3. Qualora un'autorità competente di uno Stato membro rilevi che un'altra domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale è all'esame dell'autorità competente di un altro Stato membro, l'autorità competente dello Stato membro interessato rifiuta di esaminare la domanda e informa il richiedente che si applicano le disposizioni di cui agli articoli 35 e 36.

4. Quando sono informate che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, le autorità competenti degli Stati membri respingono la domanda fatto salvo il caso in cui sia stata presentata a norma delle disposizioni di cui agli articoli 35 a 36.

5. Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sono valide esclusivamente negli Stati membri delle autorità competenti che le hanno rilasciate.

Articolo 34

Procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in più Stati membri per il medesimo medicinale nel contesto della procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, un richiedente presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata su un fascicolo identico all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente, affinché prepari una relazione di valutazione del medicinale conformemente all'articolo 43, paragrafo 5, e agisca conformemente alla presente sezione («Stato membro di riferimento per la procedura decentrata»), nonché alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene:

a) le informazioni e i documenti di cui all'articolo 6, agli articoli da 9 a 14 e all'articolo 62;

b) un elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.

3. ~~Al momento della presentazione della~~***L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di una*** domanda il ~~richiedente~~***gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento, che ne*** informa ~~tutte~~***successivamente*** le autorità competenti di tutti gli Stati membri ~~in merito a detta domanda~~. L'autorità competente di uno Stato membro può chiedere, per giustificati motivi di sanità pubblica, di unirsi alla procedura e informa il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata della richiesta in questione entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo la domanda alle autorità competenti degli Stati membri che si uniscono alla procedura. **[Em. 150]**

4. Nei casi in cui, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame entro 90 giorni dalla convalida della domanda.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza il richiedente e le autorità competenti degli Stati membri interessati e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. La domanda è sospesa fino a quando il richiedente avrà risolto le carenze. Se il richiedente non pone rimedio a tali carenze entro il termine fissato dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata, la domanda si considera ***automaticamente*** ritirata. **[Em. 151]**

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza le autorità competenti degli Stati membri interessati e il richiedente.

5. Entro 120 giorni dalla convalida della domanda, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata prepara una relazione di valutazione, un riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e li invia agli Stati membri interessati e al richiedente.

6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, le autorità competenti degli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata constata l'accordo di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza.

7. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati nei quali è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adottano una decisione conformemente agli articoli da 43 a 45 e in conformità con la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati.

Sezione 4

Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Articolo 35

Ambito di applicazione della procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, rilasciata a norma degli articoli da 43 a 45 e in conformità con l'articolo 32, è presentata alle autorità competenti di altri Stati membri secondo la procedura di cui all'articolo 36.

Articolo 36

Procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

1. Una domanda di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio, rilasciata a norma degli articoli da 43 a 45 e conformemente all'articolo 32, in più Stati membri per il medesimo medicinale è presentata all'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio («Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento») e alle autorità competenti degli Stati membri interessati in cui il richiedente chiede di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

2. La domanda comprende un elenco degli Stati membri interessati dalla stessa.

3. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento respinge una domanda di mutuo riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale entro un anno dal rilascio di tale autorizzazione all'immissione in commercio, fatto salvo il caso in cui l'autorità competente dello Stato membro informi l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento del proprio interesse per il medicinale in questione.

4. ~~Il richiedente~~***L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata*** informa ***di una domanda il gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento, che ne informa successivamente*** le autorità competenti di tutti gli Stati membri ~~della sua domanda al momento della sua presentazione~~. L'autorità competente di uno Stato membro può chiedere, per giustificati motivi di sanità pubblica, di unirsi alla procedura e informa il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento della richiesta in questione entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo la domanda alle autorità competenti degli Stati membri che si uniscono alla procedura. **[Em. 152]**

5. Se le autorità competenti degli Stati membri interessati lo richiedono, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio chiede all'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento di aggiornare la relazione di valutazione redatta in merito al medicinale interessato dalla domanda. In tal caso lo Stato membro di riferimento aggiorna la relazione di valutazione entro 90 giorni dalla convalida della domanda. Se le autorità competenti degli Stati membri interessati non richiedono l'aggiornamento della relazione di valutazione, lo Stato membro di riferimento fornisce la relazione di valutazione entro 30 giorni.

6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, le autorità competenti degli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

7. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento constata l'accordo di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati dall'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

8. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati nei quali è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adottano una decisione conformemente agli articoli da 43 a 45 e in conformità con la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati.

Sezione 5

Coordinamento dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

Articolo 37

Gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento

1. È istituito un gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento («gruppo di coordinamento») ai fini seguenti:

a) l'esame di tutte le questioni concernenti un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui alle sezioni 3, 4 e 5 del presente capo e all'articolo 95;

b) l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, a norma degli articoli 108, 110, 112, 116 e 121;

c) l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, a norma dell'articolo 93, paragrafo 1.

Nell'esercizio dei suoi compiti di farmacovigilanza di cui al primo comma, lettera b), compresi l'approvazione dei sistemi di gestione del rischio e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 149 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

2. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro ***e un rappresentante delle organizzazioni dei pazienti***, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. ~~Gli Stati~~***I*** membri ***supplenti*** possono ~~nominare un membro supplente~~***essere nominati*** per un periodo di tre anni rinnovabile. I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti. **[Em. 153]**

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

L'articolo 147 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.

3. L'Agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento in questione. Il gruppo di coordinamento adotta il proprio regolamento interno, che entra in vigore previo parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è messo a disposizione del pubblico.

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

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

6. Salvo altrimenti disposto nella presente direttiva, i rappresentati degli Stati membri in seno al gruppo di coordinamento si adoperano per raggiungere una posizione di consenso sulle misure da adottare. Qualora tale consenso non possa essere raggiunto, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento prevale.

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

Articolo 38

Posizioni divergenti degli Stati membri nel contesto delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento

1. Se, entro il termine di cui all'articolo 34, paragrafo 6, o all'articolo 36, paragrafo 6, gli Stati membri sono in disaccordo tra loro in merito alla possibilità di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi legati a un rischio potenziale grave per la sanità pubblica, gli Stati membri in disaccordo interessati forniscono una spiegazione approfondita dei punti di disaccordo e delle motivazioni della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente. Gli elementi di disaccordo sono comunicati senza indebito ritardo al gruppo di coordinamento.

2. Gli orientamenti che devono essere adottati dalla Commissione definiscono un rischio potenziale grave per la sanità pubblica.

3. Nel gruppo di coordinamento, tutti gli Stati membri in disaccordo interessati si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione degli elementi di disaccordo gli Stati membri raggiungono un accordo per consenso, lo Stato membro di riferimento constata l'accordo, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza. Si applica la procedura di cui all'articolo 34, paragrafo 7, o all'articolo 36, paragrafo 8.

4. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso entro il termine di 60 giorni di cui al paragrafo 3, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

5. Nel caso previsto dal paragrafo 4, gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, autorizzare il medicinale senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 41. In tal caso il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale non pregiudica l'esito di tale procedura.

Articolo 39

Procedura di deferimento delle decisioni divergenti degli Stati membri

Se in relazione a un determinato medicinale sono state presentate domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14, e se gli Stati membri hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, alla variazione, sospensione o revoca della stessa o al riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'autorità competente dello Stato membro, la Commissione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può deferire la questione al comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

Articolo 40

Armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali dei medicinali in tutta l'Unione, ogni anno le autorità competenti degli Stati membri trasmettono al gruppo di coordinamento di cui all'articolo 37 un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

2. Tenendo conto delle proposte presentate dalle autorità competenti di tutti gli Stati membri, il gruppo di coordinamento stabilisce un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto e trasmette detto elenco alla Commissione.

3. La Commissione o l'autorità competente di uno Stato membro, d'intesa con l'Agenzia e tenendo conto del parere delle parti interessate, può deferire la questione relativa all'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali in questione al comitato per i medicinali per uso umano ai fini dell'applicazione della procedura di cui agli articoli 41 e 42.

Articolo 41

Valutazione scientifica da parte del comitato per i medicinali per uso umano nel contesto di una procedura di deferimento

1. Nei casi in cui è fatto riferimento alla procedura di cui al presente articolo, il comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 148 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] esamina la questione ed emette un parere motivato entro 60 giorni dalla data in cui la questione gli è stata sottoposta.

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato per i medicinali per uso umano a norma degli articoli 39, 40 e 95, tale periodo può essere prorogato dal comitato per i medicinali per uso umano per un ulteriore termine massimo di 90 giorni.

Su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve.

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

3. Prima di emettere un parere, il comitato per i medicinali per uso umano dà al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di presentare spiegazioni scritte o orali, entro un termine precisato dal comitato stesso.

Il parere del comitato per i medicinali per uso umano è corredato di un riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo.

Se necessario, il comitato per i medicinali per uso umano può invitare altre persone a fornire informazioni riguardanti la questione all'esame oppure prendere in considerazione un'audizione pubblica.

L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 163 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

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

4. L'Agenzia informa senza indebito ritardo il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se dal parere del comitato per i medicinali per uso umano risulta che:

a) la domanda non è conforme ai criteri per un'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 62 deve essere modificato;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere rilasciata a determinate condizioni, considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, inclusa la farmacovigilanza;

d) l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, modificata o revocata;

e) il medicinale soddisfa le condizioni di cui all'articolo 83 per quanto concerne i medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta.

Entro 12 giorni dal ricevimento del parere, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso egli trasmette all'Agenzia le motivazioni dettagliate della sua domanda entro 60 giorni dal ricevimento del parere.

Nei 60 giorni successivi al ricevimento delle motivazioni della domanda, il comitato per i medicinali per uso umano riesamina il proprio parere a norma dell'articolo 12, paragrafo 2, terzo comma, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte con tale riesame sono allegate alla relazione di valutazione di cui all'articolo 12, paragrafo 2, terzo comma, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

5. Nei 12 giorni successivi all'adozione l'Agenzia trasmette il parere definitivo del comitato per i medicinali per uso umano alle autorità competenti degli Stati membri, alla Commissione e al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente a una relazione che illustra la valutazione del medicinale e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

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

a) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 62;

b) l'elenco dettagliato di eventuali condizioni alle quali è soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del paragrafo 4, primo comma, lettera c);

c) l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

d) l'etichettatura e il foglietto illustrativo.

Articolo 42

Decisione della Commissione

1. Entro 12 giorni dal ricevimento del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione presenta al comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 214, paragrafo 1, un progetto di decisione relativa alla domanda sulla base delle prescrizioni di cui alla presente direttiva.

In casi debitamente giustificati, la Commissione può rinviare il parere all'Agenzia per un supplemento d'esame.

Se il progetto di decisione prevede il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, esso include i documenti di cui all'articolo 41, paragrafo 5, secondo comma.

Se un progetto di decisione differisce dal parere dell'Agenzia, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata delle ragioni delle differenze.

La Commissione tramette il progetto di decisione alle autorità competenti degli Stati membri nonché al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ***e rende pubblica la decisione, compresa la relativa motivazione***. **[Em. 154]**

2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, una decisione definitiva entro i 12 giorni successivi al ricevimento del parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafi 2 e 3.

3. Se uno Stato membro solleva importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell'Agenzia, la Commissione può rinviare la domanda all'Agenzia per un supplemento d'esame. In tal caso le procedure di cui ai paragrafi 1 e 2 iniziano nuovamente una volta ricevuta la risposta dell'Agenzia.

4. La decisione di cui al paragrafo 2 è inviata a tutti gli Stati membri e inoltrata a titolo informativo al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento adottano una decisione di rilascio o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione di cui al paragrafo 2 entro 30 giorni dalla notificazione. Nella decisione di rilascio, sospensione, revoca o variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri fanno riferimento alla decisione adottata a norma del paragrafo 2. Essi ne informano l'Agenzia.

5. Se la portata della procedura avviata a norma dell'articolo 95 comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata a norma dell'articolo 95, paragrafo 2, terzo comma, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di variazione, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate conformemente al presente articolo.

Sezione 6

Risultati dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

Articolo 43

Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. Quando rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente di uno Stato membro informa il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo, dell'etichettatura e delle eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 44 e 45, come pure degli eventuali termini per l'adempimento di dette condizioni.

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

3. Le autorità competenti degli Stati membri rendono accessibile al pubblico, senza indebito ritardo, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale unitamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto, al foglietto illustrativo***, al piano di accesso e stewardship antimicrobica e agli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 17, paragrafo 1, lettere a) e b), nonché*** **e** ad eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli ***17,*** 44 e 45, nonché a eventuali obblighi imposti successivamente a norma dell'articolo 87, come pure agli eventuali termini per l'adempimento di tali condizioni e obblighi, per ciascun medicinale da esse autorizzato. **[Em. 155]**

4. L'autorità competente dello Stato membro può prendere in considerazione e decidere in base a ulteriori evidenze disponibili, indipendentemente dai dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Su tale base, il riassunto delle caratteristiche del prodotto è aggiornato qualora le evidenze supplementari incidano sul rapporto rischi/benefici di un medicinale. ***L'autorità competente informa senza indebito ritardo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della sua decisione e dei relativi motivi.*** **[Em. 156]**

5. Le autorità competenti degli Stati membri redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche e non cliniche e degli studi clinici e per quanto riguarda il sistema di gestione del rischio, la valutazione del rischio ambientale e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato.

6. Le autorità competenti degli Stati membri mettono a disposizione del pubblico, senza indebito ritardo, la relazione di valutazione con la motivazione del loro parere, previa cancellazione di tutte le informazioni di natura commerciale a carattere riservato. La motivazione è fornita separatamente per ogni indicazione terapeutica richiesta.

7. La relazione di valutazione pubblica di cui al paragrafo 5 contiene una sintesi redatta in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.

Articolo 44

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale soggetta a condizioni

1. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale può essere rilasciata solo nel rispetto di una o più delle condizioni seguenti:

a) adottare determinate misure per garantire l'utilizzo sicuro del medicinale da includere nel sistema di gestione del rischio;

b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

c) rispettare obblighi sulla registrazione o sulla comunicazione delle sospette reazioni avverse più rigorosi di quelli di cui al capo IX;

d) rispettare altre eventuali condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

e) assicurare l'esistenza di un adeguato sistema di farmacovigilanza;

f) effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medicinale;

g) nel caso di medicinali per i quali***, per motivi debitamente giustificati indicati nella relazione di valutazione,*** vi sia un'incertezza sostanziale quanto al rapporto tra gli endpoint surrogati e l'esito previsto per la salute, se opportuno e pertinente ai fini del rapporto rischi/benefici, ***con particolare attenzione alle nuove sostanze attive e indicazioni terapeutiche,*** comprovare obbligatoriamente il beneficio clinico dopo l'autorizzazione; **[Em. 157]**

h) effettuare studi per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora sia necessario esaminare ulteriormente le preoccupazioni individuate o potenziali in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dopo l'immissione in commercio del medicinale;

i) condurre studi dopo l'autorizzazione al fine di migliorare l'uso sicuro ed efficace del medicinale;

j) se opportuno, effettuare studi di convalida specifici di un medicinale al fine di sostituire i metodi di controllo basati sugli animali con metodi di controllo non basati sugli animali.

L'obbligo di effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione di cui al primo comma, lettera f), si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 88.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce i termini per l'adempimento delle condizioni di cui al paragrafo 1, primo comma, qualora necessario.

Articolo 45

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in circostanze eccezionali

1. In circostanze eccezionali in cui, in una domanda a norma dell'articolo 6 per un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale o in una domanda a norma dell'articolo 92 per un'indicazione terapeutica nuova di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, il richiedente non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, in deroga all'articolo 6, l'autorità competente dello Stato membro può concedere un'autorizzazione a norma dell'articolo 43, nel rispetto di condizioni specifiche, qualora siano soddisfatte le prescrizioni seguenti:

a) il richiedente ha dimostrato, nel fascicolo della domanda, che esistono ragioni oggettive e verificabili per non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, sulla base delle motivazioni di cui all'allegato II;

b) fatta eccezione per i dati di cui alla lettera a), il fascicolo della domanda è completo e soddisfa tutte le prescrizioni della presente direttiva;

c) condizioni specifiche sono incluse nella decisione delle autorità competenti degli Stati membri, in particolare per garantire la sicurezza del medicinale e per garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifichi alle autorità competenti degli Stati membri qualsiasi incidente relativo al suo uso e, se necessario, adotti le misure appropriate.

2. Il mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata e la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sono collegati alla nuova valutazione delle condizioni di cui al paragrafo 1 dopo due anni dalla data in cui la nuova indicazione terapeutica è stata autorizzata o è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio e, successivamente, secondo una frequenza basata sul rischio che le autorità competenti dello Stato membro devono stabilire ed è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tale nuova valutazione è effettuata sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali.

Articolo 46

Validità e rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Fatto salvo il paragrafo 4, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale è valida per un periodo illimitato.

In deroga al primo comma, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, è valida per cinque anni ed è soggetta a rinnovo a norma del paragrafo 2.

In deroga al primo comma, un'autorità competente dello Stato membro può decidere, al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, per motivi oggettivi e debitamente giustificati connessi alla sicurezza del medicinale, di limitare la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a cinque anni.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare una domanda di rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma del paragrafo 1, secondo o terzo comma. Tale domanda è presentata almeno nove mesi prima che l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale cessi di essere valida.

3. Una volta presentata la domanda di rinnovo entro il termine di cui al paragrafo 2, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rimane valida fino all'adozione di una decisione da parte dell'autorità competente dello Stato membro.

4. L'autorità competente dello Stato membro può rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici. Una volta rinnovata, l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida per un periodo illimitato.

Articolo 47

Rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è rifiutata se, verificate le informazioni e i documenti presentati a norma dell'articolo 6 e nel rispetto delle prescrizioni specifiche di cui agli articoli da 9 a 14, si ritiene che:

a) il rapporto rischi/benefici non sia considerato favorevole;

b) il richiedente non abbia dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;

c) il medicinale non presenti la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) la valutazione del rischio ambientale sia incompleta o non sufficientemente documentata ***e il motivo dell'incompletezza della valutazione del rischio ambientale non sia debitamente giustificato e documentato*** dal richiedente**,** o se i rischi individuati nella valutazione del rischio ambientale non sono stati affrontati in misura sufficiente dal richiedente ***o dalle misure di attenuazione del rischio previste dal richiedente, conformemente all'articolo 22, paragrafo 3***; **[Em. 158]**

d bis) per i medicinali il cui medicinale di riferimento ha ricevuto la sua prima autorizzazione all'immissione in commercio prima del 30 ottobre 2005, l'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio può essere rifiutata se si ritiene che la valutazione del rischio ambientale sia incompleta o non sufficientemente documentata e che tali medicinali possano essere individuati come potenzialmente dannosi per l'ambiente. **[Em. 159]**

e) l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dal richiedente non siano conformi al capo VI.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è altresì rifiutata qualora le informazioni o i documenti presentati a sostegno della domanda non siano conformi all'articolo 6, paragrafi da 1 a 6, e agli articoli da 9 a 14.

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

Sezione 7

Prescrizioni specifiche per i medicinali per uso pediatrico

Articolo 48

Conformità al piano di indagine pediatrica

1. L'autorità competente dello Stato membro per il quale è presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma delle disposizioni del presente capo o del capo VIII verifica se essa sia conforme alle prescrizioni di cui all'articolo 6, paragrafo 5.

2. Quando le domande sono presentate conformemente alla procedura di cui al presente capo, sezioni 3 e 4, la verifica della conformità, ivi compresa, se del caso, la richiesta di un parere dell'Agenzia conformemente al paragrafo 3, lettera b), è svolta dallo Stato membro di riferimento.

3. Nei casi seguenti il comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 148 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] può essere invitato a esprimere un parere in merito alla conformità degli studi effettuati dal richiedente rispetto al piano di indagine pediatrica approvato quale definito all'articolo 74 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]:

a) dal richiedente, prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) dall'autorità competente dello Stato membro, all'atto della convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio che non contiene già un siffatto parere.

4. Nel caso di una richiesta conformemente al paragrafo 3, lettera a), il richiedente presenta la propria domanda soltanto dopo che il comitato per i medicinali per uso umano ha fornito il suo parere, una copia del quale è allegata alla domanda stessa.

5. Gli Stati membri tengono debitamente conto di un parere redatto conformemente al paragrafo 3.

6. Quando l'autorità competente dello Stato membro, nel corso della valutazione scientifica di una domanda valida di autorizzazione all'immissione in commercio o di una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio, conclude che gli studi non sono conformi al piano di indagine pediatrica approvato, il medicinale non può beneficiare dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 86.

Articolo 49

Dati derivanti da un piano di indagine pediatrica

1. Se un'autorizzazione all'immissione in commercio o una variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata a norma delle disposizioni del presente capo o di quelle di cui al capo VIII:

a) i risultati di tutti gli studi clinici eseguiti in conformità di un piano di indagine pediatrica approvato di cui all'articolo 6, paragrafo 5, lettera a), sono inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo; o

b) qualsiasi deroga concordata di cui all'articolo 6, paragrafo 5, lettere b) e c), è registrata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglietto illustrativo del medicinale interessato.

2. Qualora la domanda sia conforme a tutte le misure contenute nel piano d'indagine pediatrica approvato e completato e qualora il riassunto delle caratteristiche del prodotto contenga i risultati degli studi condotti conformemente a tale piano, l'autorità competente dello Stato membro include nell'autorizzazione all'immissione in commercio una dichiarazione che indica la conformità della domanda al piano d'indagine pediatrica approvato e completato. ***L'autorità competente mette a disposizione del pubblico le conclusioni della valutazione sulla conformità al piano d'indagine pediatrica approvato e completato.*** **[Em. 160]**

3. Una domanda per indicazioni terapeutiche nuove, comprese le indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove dei medicinali autorizzati conformemente alle disposizioni del presente capo o a quelle di cui al capo VIII e protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare, può essere presentata secondo la procedura di cui agli articoli 41 e 42.

4. La procedura di cui al paragrafo 3 è limitata alla valutazione delle parti specifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto da modificare.

Capo IV

Regime di prescrizione

Articolo 50

Regime di prescrizione dei medicinali

1. Quando autorizzano l'immissione in commercio di un medicinale, le autorità competenti, applicando i criteri di cui all'articolo 51, precisano il regime di prescrizione del medicinale come segue:

a) medicinale soggetto a prescrizione medica; o

b) medicinale non soggetto a prescrizione medica.

2. Le autorità competenti possono fissare sottocategorie per i medicinali che sono soggetti a prescrizione medica. In tal caso, specificano il regime di prescrizione come segue:

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

b) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;

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

Articolo 51

Medicinali soggetti a prescrizione medica

1. Un medicinale è soggetto a prescrizione medica qualora:

a) possa presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzo, se usato senza controllo medico;

b) sia utilizzato spesso e in larghissima misura in modo non corretto e ciò rischi di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute umana;

c) contenga sostanze o preparazioni a base di sostanze la cui attività o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;

d) salvo eccezioni, sia prescritto da un medico per essere somministrato per via parenterale;

e) sia un ***antibiotico o qualsiasi altro*** antimicrobico ***per il quale è individuato un rischio di resistenza antimicrobica***; o **[Em. 161]**

f) contenga una sostanza attiva***, un adiuvante o qualsiasi altro principio o componente*** persistente, bioaccumulabile e ~~tossica~~***tossico***, o molto persistente e molto bioaccumulabile, o persistente, mobile e ~~tossica~~***tossico***, o molto persistente e molto mobile e sia richiesta la prescrizione medica come misura di minimizzazione del rischio per l'ambiente, fatto salvo il caso in cui l'uso del medicinale e la sicurezza del paziente richiedano altrimenti. **[Em. 162]**

1 bis. La Commissione adotta atti di esecuzione al fine di aggiungere altri prodotti antimicrobici soggetti a prescrizione qualora l'Agenzia abbia individuato un rischio di resistenza antimicrobica. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. **[Em. 163]**

2. Gli Stati membri possono stabilire condizioni supplementari in relazione alla prescrizione di antimicrobici, limitare la validità della prescrizione medica e limitare le quantità prescritte a quella richiesta per il trattamento o la terapia in questione ***autorizzando l'uso di unità di blister pretagliati*** oppure sottoporre determinati medicinali antimicrobici a prescrizione medica speciale o a prescrizione limitativa. **[Em. 164]**

2 bis. La prescrizione di prodotti antibiotici è soggetta alle seguenti condizioni:

a) è limitata alla quantità richiesta per il trattamento o la terapia in questione;

b) è prescritta solo per una durata limitata al periodo di rischio quando utilizzata come profilassi;

c) è accompagnata da una giustificazione qualora non sia stato effettuato un test diagnostico. **[Em. 165]**

2 ter. Gli Stati membri prevedono, ove possibile, la prescrizione e la distribuzione per unità del trattamento o della terapia in questione. **[Em. 166]**

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

a) il medicinale contiene, in dose non esentata, una sostanza classificata come sostanza psicotropa o stupefacente ai sensi delle convenzioni internazionali;

b) il medicinale, se utilizzato in modo non corretto, può comportare notevoli rischi di abusi medicamentosi, provocare una farmacodipendenza o essere usato impropriamente a fini illeciti; o

c) il medicinale contiene una sostanza che, a causa della sua novità o delle sue proprietà, potrebbe essere considerata appartenente al gruppo di cui alla lettera a) per misura cautelativa.

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

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

b) il medicinale è utilizzato nel trattamento di malattie che devono essere diagnosticate in ambiente ospedaliero o in strutture che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, anche se la somministrazione e il follow-up possono essere effettuati al di fuori dell'ospedale;

c) il medicinale è destinato a pazienti ambulatoriali ma la sua utilizzazione può produrre gravissime reazioni avverse, il che richiede una prescrizione compilata, se del caso, da uno specialista ed una sorveglianza particolare durante il trattamento.

c bis) il rischio di resistenza antimicrobica che comporta l'uso del medicinale, comprese eventuali misure di attenuazione al riguardo. **[Em. 167]**

5. L'autorità competente può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 3 e 4 in considerazione di quanto segue:

a) della dose massima unica o della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica, di taluni tipi di confezionamento; o

~~b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate.~~ **[Em. 168]**

6. Un'autorità competente che non classifichi i medicinali nelle sottocategorie di cui all'articolo 50, paragrafo 2, tiene conto nondimeno dei criteri stabiliti ai paragrafi 3 e 4 per determinare se un medicinale debba essere classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica.

Articolo 52

Medicinali non soggetti a prescrizione medica

I medicinali non soggetti a prescrizione medica sono quelli che non rispondono ai criteri di cui all'articolo 51.

Articolo 53

Elenco dei medicinali soggetti a prescrizione medica

Le autorità competenti stabiliscono l'elenco dei medicinali che nel loro territorio sono soggetti a prescrizione medica, precisando, se necessario, la categoria di regime di prescrizione. Esse aggiornano questo elenco annualmente.

Articolo 54

Modifica del regime di prescrizione

Quando elementi nuovi sono comunicati alle autorità competenti, queste esaminano ed eventualmente modificano il regime di prescrizione di un medicinale, applicando i criteri enumerati nell'articolo 51.

Articolo 55

Protezione dei dati relativi alle evidenze per la modifica del regime di prescrizione

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

Capo V

Obblighi e responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 56

Obblighi generali

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile per la messa a disposizione sul mercato del medicinale oggetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio che gli è stata rilasciata. La designazione di un rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non esonera quest'ultimo dalla sua responsabilità legale.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro notifica all'autorità competente dello Stato membro interessato la data di effettiva immissione in commercio del medicinale in tale Stato membro, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

3. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro assicura, nei limiti della propria responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale ai distributori all'ingrosso, alle farmacie o alle persone autorizzate a fornire medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

Le disposizioni per l'attuazione del primo comma sono inoltre giustificate da motivi di tutela della sanità pubblica e proporzionate all'obiettivo di tale tutela, conformemente alle norme del trattato, in particolare quelle relative alla libera circolazione delle merci e alla concorrenza.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, che i materiali di partenza e i componenti dei medicinali e i medicinali stessi siano conformi alle prescrizioni della presente direttiva e, se del caso, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e di altre normative dell'Unione e verifica che tali prescrizioni siano rispettate.

5. Per la combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stabilito nell'Unione.

7. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se ritiene o ha motivo di credere che il medicinale che ha messo a disposizione sul mercato non sia conforme all'autorizzazione all'immissione in commercio o alla presente direttiva e al [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], adotta immediatamente le azioni correttive necessarie per rendere conforme tale medicinale, ritirarlo o richiamarlo, a seconda dei casi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ne informa immediatamente le autorità competenti e i distributori interessati.

8. Su richiesta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti campioni gratuiti in quantità sufficienti da consentire lo svolgimento di controlli sui medicinali che ha immesso in commercio.

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

Articolo 57

Responsabilità di comunicare il sostegno finanziario pubblico

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara al pubblico qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da un'autorità pubblica***, da un organismo finanziato con fondi pubblici o da un'organizzazione o fondo di beneficienza o senza scopo di lucro, indipendentemente dalla sua ubicazione geografica, e qualsiasi sostegno finanziario indiretto ricevuto da un'autorità pubblica*** o da un organismo finanziato con fondi pubblici ***dell'Unione o degli Stati membri*** in relazione a qualsiasi attività di ricerca e sviluppo del medicinale oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, indipendentemente dal soggetto giuridico che ha ricevuto tale sostegno. **[Em. 169]**

2. Entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare di detta autorizzazione:

a) redige una relazione elettronica che elenchi:

   i) l'importo del sostegno finanziario ricevuto e la data corrispondente;

   ii) ~~l'autorità pubblica o l'organismo finanziato con fondi pubblici~~***il soggetto*** che ha fornito il sostegno finanziario di cui al punto i); **[Em. 170]**

   iii) il soggetto giuridico che ha ricevuto il sostegno di cui al punto i);

   iii bis) se del caso, qualsiasi soggetto giuridico indipendente da cui ha ottenuto una licenza in relazione al medicinale o ha acquistato il medicinale nelle precedenti fasi di sviluppo, e in quale fase del processo di ricerca e sviluppo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nella misura del possibile, include nella relazione informazioni sul finanziamento ricevuto di cui al paragrafo 1 che riguarda specificamente il medicinale in questione. **[Em. 171]**

b) garantisce che la relazione elettronica sia esatta e che sia stata sottoposta ad audit da parte di un revisore esterno indipendente;

c) rende la relazione elettronica accessibile al pubblico tramite una pagina web dedicata;

d) comunica il collegamento elettronico a tale pagina web all'autorità competente dello Stato membro o, se del caso, all'Agenzia.

3. Per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva, l'autorità competente dello Stato membro comunica in maniera tempestiva il collegamento elettronico all'Agenzia.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tiene aggiornato il collegamento elettronico e, se necessario, aggiorna annualmente la relazione.

5. Gli Stati membri adottano le misure adeguate per garantire che i paragrafi 1, 2 e 4 siano rispettati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabilito nel loro paese.

6. La Commissione ~~può adottare~~***adotta*** atti di esecuzione con riguardo alla definizione dei principi e del formato per le informazioni da comunicare a norma del paragrafo 2***, entro [12 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]***. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. **[Em. 172]**

6 bis. L'Agenzia fornisce sul suo sito web i link alle informazioni comunicate all'Agenzia a norma dei paragrafi 2 e 3, suddivisi, se del caso, per medicinale e per Stato membro. **[Em. 173]**

Articolo 58

Tracciabilità delle sostanze utilizzate nella fabbricazione di medicinali

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce, se necessario, la tracciabilità di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un eccipiente o di qualsiasi altra sostanza destinata a essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è in grado di individuare qualsiasi persona fisica o giuridica che gli ha fornito una sostanza attiva, un materiale di partenza, un eccipiente o qualsiasi altra sostanza destinata a essere presente o che si prevede sia presente in un medicinale.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i suoi fornitori di una sostanza attiva, di un materiale di partenza, di un eccipiente o di qualsiasi altra sostanza utilizzata nella fabbricazione di un medicinale dispongono di sistemi e procedure che consentano di mettere a disposizione delle autorità competenti, su richiesta, le informazioni di cui al paragrafo 2.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i suoi fornitori dispongono di sistemi e procedure per individuare le altre persone fisiche o giuridiche cui sono stati forniti i prodotti di cui al paragrafo 2. Tali informazioni sono messe a disposizione delle autorità competenti su richiesta.

Articolo 58 bis

Obbligo di presentare una domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso in tutti gli Stati membri

1. Su richiesta di uno Stato membro in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, in buona fede e nei limiti delle proprie responsabilità, una domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso del medicinale e, se del caso, negozia. In caso di decisione positiva riguardo all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale conformemente alla direttiva 89/105/CEE, si applica l'obbligo di cui all'articolo 56, paragrafo 3, della presente direttiva per garantire una fornitura adeguata e continua sufficiente a rispondere alle esigenze dei pazienti in tale Stato membro. La domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso del medicinale è presentata entro 12 mesi dalla data in cui lo Stato membro ha presentato la sua richiesta, o entro 24 mesi da tale data per uno qualsiasi dei soggetti seguenti:

i) piccole e medie imprese;

ii) soggetti che non esercitano un'attività economica («soggetti senza scopo di lucro»); e

iii) imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente ad un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente.

I termini di cui al primo comma del presente paragrafo sono prorogati di sei mesi dopo la notifica del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'autorità competente. In tali casi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indica i motivi del ritardo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica di aver adempiuto agli obblighi di cui al primo comma del presente paragrafo attraverso il sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali previsto all'articolo 58 ter.

2. Ai fini del paragrafo 1 del presente articolo, gli Stati membri presentano la loro richiesta o notificano che la loro richiesta sarà presentata in una data successiva entro un anno dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La notifica è effettuata nel sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali di cui all'articolo 58 ter della presente direttiva, e la notifica che una richiesta sarà presentata in una data successiva è accompagnata da una motivazione. A seguito della presentazione della domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si applica la direttiva 89/105/CEE. Se uno Stato membro non ha rispettato i termini stabiliti dalla direttiva 89/105/CEE, l'obbligo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al presente articolo si considera soddisfatto in tale Stato membro.

3. In deroga al paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale qualificato come orfano o di un medicinale per terapia avanzata può invece scegliere di adempiere agli obblighi di cui al paragrafo 1 solo negli Stati membri in cui è stata individuata la popolazione di pazienti interessata.

4. A seguito di un accordo tra uno Stato membro e un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono applicarsi termini diversi da quelli di cui ai paragrafi 1 e 2. Uno Stato membro può scegliere, dopo aver presentato una richiesta a norma del paragrafo 1, di rilasciare una deroga per un prodotto specifico, dopodiché l'obbligo di presentare una domanda si considera soddisfatto in tale Stato membro.

5. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando i criteri per l'esenzione di un medicinale dagli obblighi di cui al presente articolo sulla base della natura del medicinale o del suo mercato. Gli atti delegati forniscono chiarimenti agli sviluppatori in merito all'applicazione delle esenzioni e stabiliscono requisiti di imparzialità e trasparenza per le decisioni degli atti di esecuzione di cui al presente articolo. Previa consultazione dell'Agenzia, la Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, un elenco di medicinali da esentare agli obblighi di cui al presente articolo. L'inclusione di un medicinale in tale elenco tiene conto, se del caso, delle circostanze relative alle procedure di regolamentazione e di rimborso concernenti determinati medicinali o all'impossibilità di somministrare un medicinale nella maggior parte degli Stati membri. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

6. Se un'autorizzazione all'immissione in commercio è trasferita a un altro soggetto giuridico prima della fine del periodo di cui al paragrafo 1, gli obblighi sono trasferiti al nuovo titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. La Commissione istituisce, mediante atti di esecuzione, un meccanismo di conciliazione per agevolare le discussioni tra i richiedenti e gli Stati membri al fine di risolvere potenziali controversie relative alla procedura di presentazione delle domande di fissazione dei prezzi e di rimborso e al rispetto dei termini di cui alla direttiva 89/105/CEE. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. In caso di disaccordo persistente tra un richiedente e uno Stato membro in merito all'adempimento degli obblighi di cui al presente articolo, alla Commissione è conferito il potere di adottare una decisione giuridicamente vincolante previo parere dell'Agenzia.

8. Il presente articolo non impedisce al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una domanda di fissazione dei prezzi e di rimborso e di immettere un medicinale sul mercato di uno Stato membro senza che quest'ultimo ne abbia fatto richiesta a norma del paragrafo 1. **[Em. 174]**

Articolo 58 ter

Sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali

1. La Commissione istituisce e mantiene un sistema elettronico di notifica per la notifica della conformità agli obblighi di cui all'articolo 58 bis («sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali»). Il sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali è interoperabile con altri archivi di dati per i medicinali pertinenti a livello dell'Unione.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizza il sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali per notificare la propria conformità agli obblighi di cui all'articolo 58 bis. Negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida, l'autorità nazionale competente utilizza il sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali per indicare che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha adempiuto agli obblighi di cui all'articolo 58 bis.

3. Entro il... [3 anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione adotta atti di esecuzione per stabilire requisiti tecnici e organizzativi. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

4. Entro il... [5 anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione valuta la fattibilità di estendere il sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali ad altri ambiti del processo di fissazione dei prezzi dei medicinali di cui alla direttiva 89/105/CEE e, se del caso, adotta atti di esecuzione per istituire tale sistema esteso. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2, della presente direttiva. I dati anonimizzati, aggregati a livello degli Stati membri, provenienti dal sistema di notifica dell'UE per l'accesso ai medicinali possono essere resi pubblici ai fini della comunicazione sull'accesso di cui all'articolo 86 bis. **[Em. 175]**

Articolo 59

Immissione in commercio di medicinali con indicazioni pediatriche

Qualora un medicinale sia autorizzato per un'indicazione pediatrica in seguito al completamento di un piano di indagine pediatrica approvato e il medicinale in questione sia già stato commercializzato per altre indicazioni terapeutiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, entro due anni dalla data di autorizzazione dell'indicazione pediatrica, immette il medicinale in commercio tenendo conto dell'indicazione pediatrica in tutti gli Stati membri in cui il medicinale è già stato immesso in commercio.

Un registro coordinato dall'Agenzia, accessibile al pubblico, riporta tali termini.

Articolo 60

Interruzione dell'immissione in commercio di medicinali per uso pediatrico

Qualora un medicinale sia autorizzato per un'indicazione pediatrica e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia beneficiato dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 86 della presente direttiva o all'articolo 93 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e i periodi di protezione siano scaduti, e qualora il titolare dell'autorizzazione intenda interromperne l'immissione in commercio, quest'ultimo trasferisce l'autorizzazione all'immissione in commercio a terzi o consente a terzi, che abbiano dichiarato l'intenzione di continuare a immettere in commercio il medicinale in questione, l'impiego della documentazione farmaceutica, non clinica e clinica contenuta nel fascicolo relativo al medicinale a norma dell'articolo 14.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica alle autorità competenti la propria intenzione di interrompere l'immissione in commercio del medicinale almeno 12 mesi prima di tale interruzione. Le autorità competenti rendono pubblica tale circostanza.

Articolo 61

Responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

L'autorizzazione all'immissione in commercio non incide sulla responsabilità civile e penale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Capo VI

Informazioni sul prodotto ed etichettatura

Articolo 62

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le informazioni che figurano nell'allegato V.

2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui agli articoli 9 e 11 e le successive variazioni di tali autorizzazioni all'immissione in commercio, se una o più indicazioni terapeutiche, posologie, forme farmaceutiche, modalità o vie di somministrazione o qualsiasi altra modalità con cui il medicinale può essere utilizzato sono ancora coperte dal diritto di brevetto o da un certificato protettivo complementare per i medicinali al momento della commercializzazione del medicinale generico o biosimilare, il richiedente di un'autorizzazione per un medicinale generico o biosimilare può chiedere di non includere tali informazioni nella sua autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Per tutti i medicinali è inserito un testo standard nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che invita espressamente gli operatori sanitari a segnalare eventuali sospette reazioni avverse conformemente al sistema nazionale di segnalazione di cui all'articolo 106, paragrafo 1. Sono disponibili mezzi diversi per tali segnalazioni, inclusa la segnalazione elettronica, conformemente all'articolo 106, paragrafo 1, secondo comma.

Articolo 63

Principi generali relativi al foglietto illustrativo

1. L'esistenza di un foglietto illustrativo dei medicinali è obbligatoria.

2. Il foglietto illustrativo è redatto e strutturato in modo chiaro e comprensibile, permettendo agli utilizzatori di agire in maniera corretta, se necessario con l'aiuto di operatori sanitari.

3. Gli Stati membri possono decidere che***, per singoli medicinali, categorie di medicinali o per tutti i medicinali,*** il foglietto illustrativo sia reso disponibile ***sia*** in formato cartaceo ~~o~~***che*** per via elettronica~~,~~ o ***solo per via elettronica. In quest'ultimo caso, la decisione è presa solo previa consultazione dei pazienti, dei prestatori di assistenza e degli altri portatori di interessi pertinenti*** ~~in entrambi i formati~~. In assenza di tali norme specifiche in uno Stato membro, un foglietto illustrativo ***è reso disponibile per via elettronica ed è incluso*** in formato cartaceo ~~è incluso~~ nel confezionamento di un medicinale. Se il foglietto illustrativo è messo a disposizione soltanto per via elettronica, è garantito il diritto del paziente a una copia stampata del foglietto illustrativo, su richiesta e gratuitamente, e si provvede affinché le informazioni in formato digitale siano facilmente accessibili a tutti i pazienti ***e siano redatte e strutturate in modo chiaro e comprensibile***. **[Em. 176]**

3 bis. Se uno Stato membro ha deciso che il foglietto illustrativo sia messo a disposizione solo per via elettronica, i pazienti sono informati del loro diritto a una copia stampata del foglietto illustrativo. **[Em. 177]**

3 ter. Se uno Stato membro decide che il foglietto illustrativo sia messo a disposizione per via elettronica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può, su base volontaria, mettere a disposizione un foglietto illustrativo in formato cartaceo, oltre a quello in formato elettronico. **[Em. 178]**

4. In deroga ai paragrafi 1 e 2, se le informazioni che devono essere fornite a norma degli articoli 64 e 73 sono trasmesse direttamente sul confezionamento secondario o sul confezionamento primario, non è necessario sia presente un foglietto illustrativo.

4 bis. In deroga al paragrafo 3, quando il medicinale è destinato a essere distribuito e somministrato da un operatore sanitario qualificato anziché essere autosomministrato dal paziente, il foglietto illustrativo può essere reso disponibile solo per via elettronica. **[Em. 179]**

~~5. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare il paragrafo 3 per rendere obbligatoria la versione elettronica del foglietto illustrativo. Tale atto delegato stabilisce inoltre il diritto del paziente a una copia stampata del foglietto illustrativo su richiesta e gratuitamente. La delega di poteri si applica a decorrere dal [OP: inserire la data = cinque anni dopo che sono trascorsi 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].~~ **[Em. 180]**

6. ***Entro il... [12 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]*** la Commissione adotta atti di esecuzione conformemente alla procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2, per stabilire norme comuni per la versione elettronica del foglietto illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura, tenendo conto delle tecnologie disponibili. **[Em. 181]**

6 bis. L'Agenzia mette a disposizione un sistema che permette di inserire le informazioni elettroniche sui prodotti previa consultazione degli Stati membri e dei portatori di interessi pertinenti. Il sistema è disponibile al più tardi entro il [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]. **[Em. 182]**

7. ~~Se il~~***Quando l'accesso al*** foglietto illustrativo ~~è messo a disposizione~~***avviene*** per via elettronica, è garantito il diritto individuale alla tutela della vita privata. Le tecnologie che danno accesso alle informazioni ***garantiscono la protezione dei dati personali conformemente al regolamento (UE) 2016/679 e alla direttiva 2002/58/CE e*** non consentono l'identificazione***, la profilazione*** o il tracciamento delle persone, né sono utilizzate per finalità commerciali***, comprese le attività pubblicitarie o di marketing***. **[Em. 183]**

Articolo 64

Contenuto del foglietto illustrativo

1. Il foglietto illustrativo è redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 62, paragrafo 1, e contiene le informazioni che figurano all'allegato VI.

2. Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, al proprio operatore sanitario o direttamente al sistema nazionale di segnalazione di cui all'articolo 106, paragrafo 1, e che specifica i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale o altri) conformemente all'articolo 106, paragrafo 1, secondo comma.

3. ~~Il foglietto illustrativo rispecchia i risultati di consultazioni~~***A seguito di una consultazione*** con gruppi mirati di pazienti ***e altri portatori di interessi pertinenti, la Commissione adotta orientamenti*** in modo da assicurare che ***il foglietto illustrativo*** sia leggibile, chiaro e di facile impiego. **[Em. 184]**

Articolo 65

Contenuto delle informazioni di etichettatura

1. Il confezionamento secondario dei medicinali o, in sua assenza, il confezionamento primario, ad eccezione del confezionamento di cui all'articolo 66, paragrafi 2 e 3, comprende le informazioni di etichettatura elencate nell'allegato IV.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di:

a) modificare l'elenco delle informazioni di etichettatura di cui all'allegato IV per tener conto del progresso scientifico o delle esigenze dei pazienti;

b) integrare l'allegato IV inserendo un elenco ridotto di indicazioni obbligatorie di etichettatura che figurano sul confezionamento secondario delle confezioni multilingue.

Articolo 66

Etichettatura dei confezionamenti sotto forma di blister o dei confezionamenti primari di piccole dimensioni

1. I confezionamenti primari diversi da quelli di cui ai paragrafi 2 e 3 recano le informazioni di cui all'allegato IV ***e consentono, su richiesta delle autorità nazionali competenti, la distribuzione unica, in particolare nel caso di una carenza o di un importante problema di sanità pubblica***. **[Em. 185]**

2. Se contenuti in un confezionamento secondario conforme a quanto prescritto dagli articoli 65 e 73, i confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister recano almeno le informazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale;

b) il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che immette il prodotto in commercio;

c) la data di scadenza;

d) il numero del lotto.

2 bis. Ciascuna singola dose del blister comprende le informazioni di etichettatura seguenti:

a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

b) un codice a matrice di dati in cui sono codificate le seguenti informazioni:

i) il Global Trading Index Number (GTIN);

ii) la data di scadenza;

iii) il numero del lotto. **[Em. 186]**

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni sui quali è impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 65 e 73 recano almeno le informazioni di etichettatura seguenti:

a) la denominazione del medicinale e, se necessario, la via di somministrazione;

b) il modo di somministrazione;

c) la data di scadenza;

d) il numero del lotto;

e) il contenuto in peso, in volume o in unità.

Articolo 67

Caratteristiche di sicurezza

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, fatto salvo il caso in cui essi figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera b).

I medicinali non soggetti a prescrizione medica non recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, fatto salvo il caso in cui, in via d'eccezione, essi figurino nell'elenco compilato secondo la procedura di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera b)***, o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio decida di farlo a titolo volontario***. **[Em. 187]**

2. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare l'allegato IV stabilendo norme dettagliate per le caratteristiche di sicurezza.

Tali atti delegati stabiliscono:

a) le caratteristiche e le specifiche tecniche dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, che consente la verifica dell'autenticità dei medicinali e l'identificazione delle singole confezioni;

b) gli elenchi dei medicinali o delle categorie di medicinali che, nel caso di medicinali soggetti a prescrizione medica, non recano le caratteristiche di sicurezza e, nel caso di medicinali non soggetti a prescrizione medica, recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV;

c) le procedure per la notifica alla Commissione di cui al paragrafo 4 e un sistema rapido di valutazione e di decisione in merito a tale notifica ai fini dell'applicazione della lettera b);

d) le modalità di verifica delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV da parte dei fabbricanti, dei distributori all'ingrosso, dei farmacisti e delle persone fisiche o giuridiche autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico, nonché delle autorità competenti;

e) le disposizioni in materia di costituzione, gestione e accessibilità del sistema di archivi in cui sono contenute le informazioni sulle caratteristiche di sicurezza che consentono la verifica dell'autenticità e l'identificazione dei medicinali, come previsto all'allegato IV.

Gli elenchi di cui al secondo comma, lettera b), sono stabiliti tenendo conto del rischio di falsificazione relativo ai medicinali o alle categorie di medicinali interessati. A tale fine, si applicano almeno i criteri seguenti:

a) il prezzo del medicinale e il suo volume di vendita;

b) il numero e la frequenza dei casi pregressi di medicinali falsificati segnalati nell'Unione e nei paesi terzi nonché l'evoluzione aggiornata del numero e della frequenza di tali casi;

c) le caratteristiche specifiche dei medicinali interessati;

d) la gravità delle patologie da curare;

e) altri potenziali rischi per la sanità pubblica.

Le modalità di cui al secondo comma, lettera d), consentono di verificare l'autenticità di ogni confezione di medicinali fornita che reca le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, e determinano la portata della verifica. All'atto di stabilire siffatte modalità, si tiene conto delle caratteristiche proprie delle catene di approvvigionamento negli Stati membri e della necessità di garantire che l'impatto delle misure di verifica su determinati soggetti nelle catene di approvvigionamento sia proporzionato.

Ai fini del secondo comma, lettera e), i costi del sistema di archivi sono a carico dei titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali che recano le caratteristiche di sicurezza.

3. Nell'adottare gli atti delegati di cui al paragrafo 2, la Commissione tiene in debita considerazione almeno gli aspetti seguenti:

a) la protezione dei dati personali quale disciplinata dal diritto dell'Unione;

b) l'interesse legittimo di proteggere le informazioni di natura commerciale a carattere riservato;

c) la proprietà e la riservatezza dei dati generati dall'uso delle caratteristiche di sicurezza; e

d) il rapporto costo/efficacia delle misure.

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

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

6. Ai fini del rimborso, della farmacovigilanza, della farmacoepidemiologia o della proroga della protezione dei dati per l'immissione sul mercato, gli Stati membri possono utilizzare le informazioni contenute nel sistema di archivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera e).

7. Ai fini della sicurezza dei pazienti, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione del sistema di prevenzione delle manomissioni di cui all'allegato IV a qualsiasi medicinale.

7 bis. Ai fini della sicurezza dei pazienti, gli Stati membri possono decidere che i medicinali importati o distribuiti in parallelo siano riconfezionati in un nuovo confezionamento secondario. **[Em. 188]**

Articolo 68

Etichettatura e foglietto di istruzioni dei radionuclidi e dei radiofarmaci

1. Oltre alle norme di cui al presente capo, l'imballaggio esterno ed il contenitore dei medicinali contenenti radionuclidi sono etichettati in conformità alle norme dell'Agenzia internazionale per l'energia atomica sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi. Inoltre l'etichettatura è conforme alle disposizioni di cui ai paragrafi 2 e 3.

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione riporta le informazioni richieste all'articolo 65. Inoltre l'etichettatura del contenitore blindato di protezione spiega chiaramente i codici usati sul flaconcino, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità di radioattività per dose o per flaconcino ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri nel contenitore.

3. L'etichettatura del flaconcino riporta le informazioni seguenti:

a) il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide;

b) l'identificazione del lotto e la data di scadenza;

c) il simbolo internazionale della radioattività;

d) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

e) la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

4. L'autorità competente verifica che nel confezionamento dei radiofarmaci, dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi o dei precursori di radionuclidi sia allegato un foglietto illustrativo contenente istruzioni dettagliate. Il testo di tale foglietto illustrativo è stabilito in conformità dell'articolo 64, paragrafo 1. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'utilizzatore e il paziente devono prendere durante la preparazione e la somministrazione del medicinale, nonché le particolari precauzioni da prendere per lo smaltimento del confezionamento e del contenuto non utilizzato.

Articolo 69

Obblighi speciali di informazione per gli antimicrobici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce la disponibilità di materiale educativo per gli operatori sanitari~~, anche attraverso gli informatori scientifici di cui all'articolo 175, paragrafo 1, lettera c)~~, per quanto concerne l'uso appropriato di strumenti diagnostici, le prove o altri approcci diagnostici relativi ad agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, che possa informare in merito all'uso dell'antimicrobico. ***Qualsiasi materiale informativo è compatibile con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.*** **[Em. 189]**

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include nel confezionamento degli antimicrobici un documento contenente informazioni specifiche sul medicinale in questione e messo a disposizione del paziente in aggiunta al foglietto illustrativo («scheda di sensibilizzazione»), con informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'uso e lo smaltimento adeguati degli antimicrobici.

Gli Stati membri ~~possono decidere che~~***provvedono affinché*** tale scheda di sensibilizzazione sia resa disponibile in formato cartaceo o ~~per via elettronica, o in entrambi i formati. In assenza di tali norme specifiche in uno Stato membro, una scheda di sensibilizzazione~~***sia*** in formato cartaceo ~~è inclusa~~***che per via elettronica*** nel confezionamento di un antimicrobico. **[Em. 190]**

3. Il testo della scheda di sensibilizzazione è allineato all'allegato VI.

Gli Stati membri introducono sistemi adeguati di smaltimento degli antimicrobici nell'ambito della comunità e informano il grande pubblico in merito ai metodi corretti di smaltimento degli antimicrobici. **[Em. 191]**

3 bis. Previa consultazione dell'Agenzia, la Commissione può adottare atti di esecuzione che stabiliscono norme supplementari per la scheda di sensibilizzazione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. **[Em. 192]**

Articolo 70

Leggibilità

Le informazioni nel foglietto illustrativo e nell'etichettatura di cui al presente capo sono facilmente leggibili, chiaramente comprensibili ed indelebili.

Articolo 71

Accessibilità per le persone con disabilità

La denominazione del medicinale figura anche in alfabeto Braille sul confezionamento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che il foglietto illustrativo di cui all'articolo 63 sia messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per le persone con disabilità, compresi i non vedenti e gli ipovedenti.

Articolo 72

Prescrizioni degli Stati membri in materia di etichettatura

1. In deroga all'articolo 77, gli Stati membri possono esigere il ricorso a determinate modalità di etichettatura del medicinale che consentano di accertare quanto segue:

a) il prezzo del medicinale;

b) le condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale;

c) il regime di fornitura al paziente, in conformità del capo IV;

d) l'autenticità e l'identificazione ai sensi dell'articolo 67, paragrafo 5.

2. Quanto ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5, nell'applicazione del presente articolo gli Stati membri rispettano gli orientamenti dettagliati di cui all'articolo 77.

Articolo 73

Segni e pittogrammi

Il confezionamento secondario***, il confezionamento primario*** e il foglietto illustrativo possono riportare segni o pittogrammi miranti a chiarire alcune informazioni di cui all'articolo 64, paragrafo 1, e ~~all'articolo 65~~***agli articoli 65 e 69***, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale. **[Em. 193]**

Articolo 74

Prescrizioni relative alle lingue

1. Le informazioni di etichettatura di cui agli articoli 64 e 65 sono redatte in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

2. Il paragrafo 1 non osta a che tali informazioni siano indicate in diverse lingue, purché in tutte le lingue usate siano riportate le stesse informazioni.

3. Il foglietto illustrativo deve essere chiaramente leggibile in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro.

4. Le autorità competenti dello Stato membro possono altresì dispensare pienamente o parzialmente dall'obbligo che etichettatura e foglietto illustrativo siano redatti in una lingua ufficiale o in più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato, ai fini della presente direttiva, da tale Stato membro. ***Qualora un'autorità competente conceda un'esenzione totale o parziale ai requisiti linguistici che si applicano all'etichetta o al foglietto illustrativo, il diritto dei pazienti a una copia del documento nella lingua ufficiale o nelle lingue ufficiali dello Stato membro è garantito su richiesta e gratuitamente***. **[Em. 194]**

Ai fini delle confezioni multilingue, gli Stati membri possono consentire l'uso nell'etichetta e nel foglietto illustrativo di una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multilingue è commercializzata.

Articolo 75

Deroghe degli Stati membri alle prescrizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo

Le autorità competenti degli Stati membri, fatte salve le misure che ritengono necessarie per salvaguardare la sanità pubblica, possono dispensare dall'obbligo che le informazioni di cui agli articoli 64 e 65 figurino sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo nei casi seguenti:

a) se il medicinale non è destinato ad essere consegnato direttamente al paziente;

b) in caso di problemi per quanto concerne la disponibilità del medicinale;

c) se vi sono vincoli di spazio dovuti alle dimensioni del confezionamento o del foglietto illustrativo o nel caso di confezioni o foglietti illustrativi multilingue;

d) nel contesto di un'emergenza di sanità pubblica;

e) al fine di facilitare l'accesso ai medicinali negli Stati membri.

Articolo 76

Approvazione delle informazioni dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

1. Uno o più modelli del confezionamento secondario e di quello primario di un medicinale, unitamente al foglietto illustrativo, sono presentati alle autorità competenti in materia di autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda di tale autorizzazione. Sono inoltre forniti alle autorità competenti i risultati delle valutazioni realizzate in cooperazione con gruppi mirati di pazienti.

2. Le autorità competenti negano l'autorizzazione all'immissione in commercio qualora l'etichettatura od il foglietto illustrativo non siano conformi alle disposizioni del presente capo o non siano compatibili con le informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Qualunque progetto di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglietto illustrativo contemplato dal presente capo e non connesso con il riassunto delle caratteristiche del prodotto è presentato alle autorità competenti. Se le autorità competenti non si sono pronunciate contro il progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda, il richiedente può procedere alle modifiche.

4. Il fatto che le autorità competenti non abbiano negato un'autorizzazione all'immissione in commercio in applicazione del paragrafo 2 o una modifica dell'etichettatura o del foglietto illustrativo in applicazione del paragrafo 3 non incide sulla responsabilità di diritto comune del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 77

Orientamenti in merito alle informazioni di etichettatura

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

a) la formulazione di alcune avvertenze speciali per determinate categorie di medicinali;

a bis) la formulazione sull'uso prudente e sullo smaltimento sicuro degli antimicrobici; **[Em. 195]**

b) le speciali esigenze d'informazione riguardanti i medicinali non soggetti a prescrizione medica;

c) la leggibilità delle informazioni che figurano sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo;

d) i metodi per l'identificazione e l'autenticazione dei medicinali;

e) l'elenco degli eccipienti che devono comparire sull'etichettatura dei medicinali e il modo di indicare detti eccipienti;

f) le modalità armonizzate di applicazione dell'articolo 72.

Articolo 78

Immissione in commercio di medicinali etichettati

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

Articolo 79

Non conformità alle prescrizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo

In caso di non conformità alle disposizioni del presente capo, le autorità competenti degli Stati membri, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, possono sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio sino a quando l'etichettatura ed il foglietto illustrativo del medicinale in questione non siano stati resi conformi alle prescrizioni del presente capo.

Capo VII

Protezione normativa, esigenze mediche insoddisfatte e premi per i medicinali per uso pediatrico

Articolo 80

Protezione normativa dei dati e del mercato

1. I dati di cui all'allegato I, inizialmente presentati al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, non possono essere menzionati da un altro richiedente per una successiva autorizzazione all'immissione in commercio durante il periodo stabilito a norma dell'articolo 81 («periodo di protezione normativa dei dati»).

2. Un medicinale interessato da un'autorizzazione all'immissione in commercio successiva di cui al paragrafo 1 non può essere immesso in commercio per un periodo di due anni dopo la scadenza dei pertinenti periodi di protezione normativa dei dati di cui all'articolo 81.

2 bis. Il periodo di cui al paragrafo 2 del presente articolo è prorogato di un periodo supplementare di un anno se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione dei dati di cui all'articolo 81, un'autorizzazione per un'indicazione terapeutica aggiuntiva, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Tale proroga può essere concessa una sola volta. **[Em. 196]**

3. In deroga al paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato può concedere al richiedente di un'altra autorizzazione all'immissione in commercio una lettera di accesso ai propri dati presentati a norma dell'allegato I, come indicato all'articolo 14.

4. In deroga ai paragrafi 1 e 2, qualora un'autorità pertinente ***di uno Stato membro*** dell'Unione abbia concesso una licenza obbligatoria a una parte ~~per far fronte a un'emergenza di sanità pubblica~~***alle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione e nel rispetto degli accordi internazionali***, la protezione dei dati e del mercato è sospesa nei confronti di tale parte nella misura imposta dalla licenza obbligatoria e per tutto il periodo di durata della licenza obbligatoria ***nello Stato membro o negli Stati membri in cui è stata concessa la licenza obbligatoria***. **[Em. 197]**

4 bis. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per il quale è stata concessa una licenza obbligatoria è informato senza indugio della decisione. **[Em. 198]**

5. Il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale non è o non è più autorizzato.

Articolo 81

Periodi di protezione normativa dei dati

1. Il periodo di protezione normativa dei dati è di ~~sei anni~~***sette anni e sei mesi*** a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio che appartengono alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio globale, il periodo di protezione dei dati decorre dalla data in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale è stata rilasciata nell'Unione. **[Em. 199]**

2. Fatta salva una valutazione scientifica da parte dell'autorità competente pertinente, il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 è prorogato di:

~~a) 24 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che le condizioni di cui all'articolo 82, paragrafo 1, sono soddisfatte entro due anni dalla data di rilascio di detta autorizzazione o, entro tre anni da tale data, per uno qualsiasi dei soggetti seguenti:~~

~~i) piccole e medie imprese ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione;~~

~~ii) soggetti che non esercitano un'attività economica («soggetti senza scopo di lucro»); e~~

~~iii) imprese che, al momento del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate per l'impresa interessata o, nel caso di un'impresa appartenente ad un gruppo, per il gruppo di cui fa parte, a decorrere dallo stabilimento dell'impresa o del gruppo, a seconda di quale dei due sia antecedente;~~ **[Em. 200]**

b) ~~sei~~***12*** mesi, se il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, che il medicinale risponde a un'esigenza medica insoddisfatta di cui all'articolo 83; **[Em. 201]**

c) sei mesi, per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia;

c bis) sei mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che una quota significativa delle attività di ricerca e sviluppo, anche precliniche e cliniche, relative al medicinale è stata effettuata nell'Unione e almeno in parte in collaborazione con enti pubblici, compresi ospedali universitari, centri di eccellenza o biocluster situati nell'Unione. **[Em. 202]**

~~d) 12 mesi, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene, durante il periodo di protezione dei dati, un'autorizzazione per un'indicazione terapeutica aggiuntiva per la quale detto titolare ha dimostrato, con dati giustificativi, un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.~~ **[Em. 203]**

Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata rilasciata a norma dell'articolo 19 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], la proroga di cui al primo comma, lettera b), si applica soltanto se, entro quattro anni dal rilascio di detta autorizzazione, il medicinale ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 19, paragrafo 7, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

~~La proroga di cui al primo comma lettera d), può essere concessa soltanto una volta.~~ **[Em. 204]**

Entro [12 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] la Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 per integrare la presente direttiva definendo gli aspetti procedurali e i criteri in relazione al primo comma, lettera c) bis, del presente paragrafo. **[Em. 205]**

3. L'Agenzia stabilisce gli orientamenti scientifici di cui al paragrafo 2, lettera c), in merito ai criteri per proporre un comparatore per una sperimentazione clinica, tenendo conto dei risultati della consultazione della Commissione e delle autorità o degli organismi coinvolti nel meccanismo di consultazione di cui all'articolo 162 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

3 bis. La protezione normativa di cui ai paragrafi 1 e 2 non è superiore a otto anni e sei mesi. **[Em. 206]**

~~*Articolo 82*~~

~~Proroga del periodo di protezione dei dati per i medicinali forniti negli Stati membri~~

~~1. La proroga del periodo di protezione dei dati di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), è concessa ai medicinali soltanto se sono rilasciati e forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida.~~

~~La proroga di cui al primo comma si applica ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 5 o che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale mediante la procedura decentrata di cui al capo III, sezione 3.~~

~~2. Ai fini dell'ottenimento di una proroga di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente.~~

~~La domanda di variazione è presentata tra 34 e 36 mesi dopo la data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o, per i soggetti di cui all'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera a), tra 46 e 48 mesi dopo tale data.~~

~~La domanda di variazione contiene la documentazione degli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida. Tale documentazione:~~

~~a) conferma che le condizioni di cui al paragrafo 1 sono state soddisfatte nel loro territorio; o~~

~~b) deroga alle condizioni di cui al paragrafo 1 nel loro territorio ai fini della proroga.~~

~~Le decisioni positive adottate a norma degli articoli 2 e 6 della direttiva 89/105/CEE del Consiglio ([48]) sono considerate equivalenti alla conferma di cui al terzo comma, lettera a).~~

~~3. Per ricevere la documentazione di cui al paragrafo 2, terzo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta richiesta allo Stato membro pertinente. Entro 60 giorni dalla richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo Stato membro rilascia una conferma di conformità o una dichiarazione motivata di non conformità o, in alternativa, una dichiarazione di non obiezione alla proroga del periodo di protezione normativa dei dati a norma del presente articolo.~~

~~4. Qualora uno Stato membro non abbia risposto alla domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il termine di cui al paragrafo 3, si considera che sia stata fornita una dichiarazione di non obiezione.~~

~~Per i medicinali cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione modifica detta autorizzazione a norma dell'articolo 47 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di prorogare il periodo di protezione dei dati. Per i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura decentrata, le autorità competenti degli Stati membri modificano detta autorizzazione a norma dell'articolo 92 per prorogare il periodo di protezione dei dati.~~

([48]) ~~Direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GU L 40 dell'11.2.1989, pag. 8).~~

~~5. I rappresentanti degli Stati membri possono chiedere alla Commissione di discutere questioni relative all'applicazione pratica del presente articolo in seno al comitato istituito dalla decisione n. 75/320/CEE del Consiglio ([49]) («comitato farmaceutico»). Se necessario, la Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.~~

~~6. La Commissione, sulla base dell'esperienza degli Stati membri e delle parti interessate, può adottare misure di esecuzione relative agli aspetti procedurali di cui al presente articolo e alle condizioni di cui al paragrafo 1. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.~~ **[Em. 207]**

Articolo 83

Medicinali che rispondono a un'esigenza medica insoddisfatta

1. Si considera che un medicinale risponda a un'esigenza medica insoddisfatta se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e se sono soddisfatte le condizioni seguenti:

a) non esiste un medicinale autorizzato nell'Unione per tale malattia o se, nonostante esistano medicinali autorizzati per tale malattia nell'Unione, la malattia è associata a una morbilità o mortalità che rimane elevata;

b) l'impiego del medicinale comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata.

2. I medicinali qualificati come orfani di cui all'articolo 67 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] sono considerati rispondere a un'esigenza medica insoddisfatta.

3. Quando adotta orientamenti scientifici per l'applicazione del presente articolo, l'Agenzia consulta la Commissione e le autorità o gli organismi ***e le parti interessate*** di cui ***rispettivamente*** all'articolo 162***, paragrafi 1 e 2,*** del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. **[Em. 208]**

Articolo 84

Protezione dei dati per i medicinali riconvertiti

1. A un medicinale, in relazione a un'indicazione terapeutica nuova non precedentemente autorizzata nell'Unione, è concesso un periodo di protezione normativa dei dati di quattro anni, a condizione che:

a) siano stati effettuati adeguati studi non clinici o clinici in relazione all'indicazione terapeutica che dimostrino che essa presenta un beneficio clinico significativo; e

b) il medicinale sia autorizzato a norma degli articoli da 9 a 12 e non abbia beneficiato in precedenza della protezione dei dati, oppure siano trascorsi 25 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale del medicinale in questione.

2. Il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1 può essere concesso una sola volta per un determinato medicinale.

3. Durante il periodo di protezione dei dati di cui al paragrafo 1, l'autorizzazione all'immissione in commercio indica che il medicinale è un medicinale esistente autorizzato nell'Unione che è stato autorizzato con un'indicazione terapeutica aggiuntiva.

([49]) ~~Decisione del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa alla creazione di un comitato farmaceutico (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 23).~~

Articolo 85

Esenzione dalla tutela dei diritti di proprietà intellettuale

I diritti di brevetto o i certificati protettivi complementari a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato] non sono considerati violati quando ~~un medicinale di riferimento è utilizzato per fini~~***sono condotti gli studi, le sperimentazioni e altre attività necessari al fine*** di: **[Em. 209]**

~~a) studi, sperimentazioni e altre attività svolte per generare dati per una domanda, per:~~ **[Em. 210]**

i) ***ottenere*** un'autorizzazione all'immissione in commercio ~~di medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e pere~~ variazioni successive; **[Em. 211]**

ii) ***svolgere*** una valutazione delle tecnologie sanitarie quale definita nel regolamento (UE) 2021/2282; **[Em. 212]**

iii) ***ottenere l'approvazione per*** la fissazione dei prezzi e il rimborso; ***e*** **[Em. 213]**

iii bis) adempiere i conseguenti obblighi pratici associati a tali attività. **[Em. 214]**

Le attività svolte esclusivamente ai fini di cui ~~alla lettera a), che possono comprendere~~***al primo comma comprendono, se del caso,*** la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso e l'acquisto di medicinali o processi brevettati, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi. **[Em. 215]**

La presente eccezione non riguarda l'immissione in commercio dei medicinali derivanti da tali attività.

Articolo 85 bis

Non interferenza dei diritti di proprietà intellettuale

1. Gli Stati membri considerano le procedure e le decisioni di cui all'articolo 85 come procedure regolamentari o amministrative che, in quanto tali, sono indipendenti dal rispetto dei diritti di proprietà intellettuale.

2. La protezione dei diritti di proprietà intellettuale non costituisce un motivo valido per rifiutare, sospendere, ritardare, ritirare o revocare le decisioni di cui all'articolo 85.

3. I paragrafi 1 e 2 si applicano lasciando impregiudicata la normativa dell'Unione e nazionale concernente la protezione della proprietà intellettuale. **[Em. 216]**

Articolo 86

Premi per i medicinali per uso pediatrico

1. Qualora una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio includa i risultati di tutti gli studi effettuati conformemente a un piano di indagine pediatrica approvato, il titolare del brevetto o del certificato protettivo complementare ha diritto ad una proroga di sei mesi del periodo di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2, del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato].

Il primo comma si applica anche nei casi in cui il completamento del piano di indagine pediatrica approvato non dà luogo all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica, ma i risultati degli studi effettuati figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, all'occorrenza, nel foglietto illustrativo del medicinale interessato.

2. L'inclusione in un'autorizzazione all'immissione in commercio della dichiarazione di cui all'articolo 49, paragrafo 2, della presente direttiva o all'articolo 90, paragrafo 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] è utilizzata ai fini dell'applicazione del paragrafo 1.

3. Qualora siano state applicate le procedure di cui al capo III, sezioni 3 e 4, la proroga di sei mesi del periodo di cui al paragrafo 1 è concessa solo se il prodotto è autorizzato in tutti gli Stati membri.

4. Nel caso di una domanda relativa a indicazioni terapeutiche nuove, comprese indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove di medicinali autorizzati protetti da un certificato protettivo complementare a norma del [regolamento (CE) n. 469/2009 - OP: sostituire il riferimento con il nuovo strumento una volta adottato], o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare che porta all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica nuova, i paragrafi 1, 2 e 3 non si applicano se il richiedente chiede e ottiene una proroga di un anno del periodo di protezione del mercato per il medicinale in questione, in considerazione del fatto che tale indicazione pediatrica nuova apporta un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti, a norma dell'articolo 81, paragrafo 2, primo comma, lettera d).

Articolo 86 bis

Comunicazione in merito all'accesso ai medicinali

La Commissione, in collaborazione con gli Stati membri, elabora indicatori volti a misurare l'accesso ai medicinali nell'Unione. Tali indicatori sono basati su evidenze, misurabili e periodicamente riesaminati al fine di tenere conto dell'evoluzione del panorama sanitario all'interno dell'Unione.

La Commissione pubblica una relazione in cui valuta l'accesso ai medicinali e gli ostacoli al miglioramento di tale accesso in ciascuno Stato membro e a livello aggregato dell'Unione. La relazione è pubblicamente disponibile.

Sulla base della relazione, la Commissione crea un sito web dedicato con informazioni facilmente accessibili sugli indicatori di accesso e sull'accesso ai medicinali nell'Unione, destinato al pubblico e alle pertinenti parti interessate.

La relazione è redatta per la prima volta entro [data corrispondente alla fine del secondo anno a decorrere dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e successivamente ogni cinque anni. **[Em. 217]**

Capo VIII

Misure dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 87

Studi imposti dopo l'autorizzazione

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

a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono preoccupazioni quanto ai rischi relativi a un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 88, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 123;

c) di effettuare uno studio per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione, la raccolta di dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora esistano preoccupazioni in merito a rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dovuti a un medicinale autorizzato o a una sostanza attiva correlata; ***se lo studio per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione riguarda un antimicrobico, esso include dati pertinenti e comparabili sul volume delle vendite e sull'impiego per tipo di medicinali antimicrobici; l'Agenzia coopera con gli Stati membri e con altre agenzie dell'Unione al fine di analizzare tali dati e pubblica una relazione annuale; l'Agenzia tiene conto di tali dati nell'adottare eventuali orientamenti e raccomandazioni al riguardo.*** **[Em. 218]**

Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione dell'Agenzia, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto per la valutazione del rischio ambientale dopo l'autorizzazione.

L'imposizione di tale obbligo è debitamente motivata, è notificata per iscritto e precisa gli obiettivi e i termini per la presentazione e l'effettuazione dello studio. ***Le informazioni sugli studi dopo l'autorizzazione imposti sono riportate nella relazione pubblica europea di valutazione del prodotto e in una banca dati dell'autorità competente.*** **[Em. 219]**

2. L'autorità competente dello Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità competente dello Stato membro conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa e, se del caso, il sistema di gestione del rischio è aggiornato di conseguenza.

Articolo 88

Atti delegati relativi agli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione

1. Al fine di determinare le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi degli articoli 44 e 87, la Commissione può adottare, mediante atti delegati a norma dell'articolo 215, misure a integrazione delle disposizioni di cui agli articoli 44 e 87.

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

Articolo 89

Registrazione delle condizioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio inserisce nel sistema di gestione del rischio eventuali condizioni in materia di sicurezza o efficacia di cui agli articoli 44, 45 e 87.

2. Gli Stati membri informano l'Agenzia delle autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno rilasciato alle condizioni previste agli articoli 44 e 45 nonché in merito a qualsiasi obbligo imposto conformemente all'articolo 87.

Articolo 90

Aggiornamento di un'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione a progressi scientifici e tecnologici

1. Dopo il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del capo III, il titolare della medesima tiene conto, in relazione ai metodi di fabbricazione e di controllo indicati nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, del progresso scientifico e tecnico e introduce tutte le modifiche eventualmente necessarie per consentire che il medicinale sia fabbricato e controllato mediante metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modifiche sono soggette all'approvazione delle autorità competenti dello Stato membro interessato.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro tutte le informazioni nuove che potrebbero implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 6, agli articoli da 9 a 13, all'articolo 62, all'articolo 41, paragrafo 5, e all'allegato I o all'allegato II.

In particolare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro i divieti o le restrizioni imposti, a detto titolare o a qualsiasi soggetto avente un rapporto contrattuale con detto titolare, dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è commercializzato e qualsiasi altra nuova informazione che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi di sperimentazioni cliniche o di altri studi per tutte le indicazioni terapeutiche e per tutte le popolazioni di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i dati relativi a usi del medicinale non previsti dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, siano aggiornati tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni messe a disposizione del pubblico tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

4. L'autorità competente dello Stato membro può in qualsiasi momento chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati dimostranti che il rapporto rischi/benefici resta favorevole. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottempera in modo esaustivo ed entro il termine fissato ad ogni richiesta di tale tipo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta di un'autorità competente in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta, comprese le misure di minimizzazione del rischio.

5. L'autorità competente dello Stato membro può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una copia del master file del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta di un'autorità competente in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta per quanto concerne i rischi per l'ambiente o la sanità pubblica, compresa la resistenza antimicrobica.

Articolo 91

Aggiornamento dei piani di gestione del rischio

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 presenta alle autorità competenti degli Stati membri interessati un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento sia ritirata ma sia mantenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui agli articoli 9 e 11.

Il piano di gestione del rischio e la relativa sintesi sono presentati alle autorità competenti degli Stati membri interessati entro 60 giorni dal ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento mediante una variazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di cui agli articoli 9 e 11 l'obbligo di presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso se:

a) sono state imposte misure supplementari di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento; o

b) ciò è giustificato da motivi di farmacovigilanza.

3. Nel caso di cui al paragrafo 2, lettera a), il piano di gestione del rischio è allineato a quello per il medicinale di riferimento.

4. L'imposizione dell'obbligo di cui al paragrafo 3 è debitamente motivata per iscritto, notificata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comprende il termine per la presentazione del piano di gestione del rischio e della sintesi mediante una variazione.

Articolo 92

Variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. La domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte del titolare della stessa è presentata per via elettronica nei formati messi a disposizione dall'Agenzia, fatto salvo il caso in cui la variazione sia costituita da un aggiornamento da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni contenute in una banca dati.

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

3. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'autorità competente da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali procedure possono comprendere altresì l'aggiornamento, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle informazioni contenute in una banca dati. ***Se l'Agenzia lo ritiene giustificato, sono altresì previste procedure di valutazione accelerate per le variazioni che rivestono un interesse rilevante dal punto di vista della salute pubblica.*** **[Em. 220]**

4. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva stabilendo quanto segue:

a) le categorie di cui al paragrafo 2 utilizzate per classificare le variazioni;

b) le norme per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, comprese le procedure per gli aggiornamenti mediante una banca dati;

c) le condizioni per la presentazione di un'unica domanda per più di una modifica dei termini della medesima autorizzazione all'immissione in commercio e per la stessa modifica dei termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio;

d) le esenzioni alle procedure di variazione che consentono di compiere direttamente l'aggiornamento delle informazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato I;

e) le condizioni e le procedure di cooperazione con le autorità competenti di paesi terzi o con organizzazioni internazionali per l'esame delle domande di variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 93

Variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura decentrata o di mutuo riconoscimento

1. Le domande di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del capo III, sezioni 3 e 4, sono presentate dal titolare di detta autorizzazione a tutti gli Stati membri che hanno precedentemente autorizzato il medicinale in oggetto. Lo stesso vale nel caso in cui le autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali siano state rilasciate mediante procedure distinte.

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 41 e 42 si applicano, per analogia, alle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 94

Variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sulla base di studi pediatrici

1. Sulla base di pertinenti studi clinici pediatrici ricevuti a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio ([50]), le autorità competenti degli Stati membri possono***, previa consultazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,*** modificare di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo del medicinale in questione. Le autorità competenti si scambiano informazioni riguardanti gli studi presentati e, se del caso, le loro conseguenze per qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio interessata. **[Em. 221]**

2. Le attività di cui al paragrafo 1 sono svolte entro cinque anni dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. Se un medicinale è stato autorizzato a norma delle disposizioni del capo III, sulla base delle informazioni ricevute a norma dell'articolo 91 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], le autorità competenti degli Stati membri possono modificare di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo.

([50]) Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

4. Gli Stati membri si scambiano informazioni riguardanti gli studi presentati e, se del caso, le loro conseguenze per qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

5. L'Agenzia coordina lo scambio di informazioni.

Articolo 95

Procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri o la Commissione deferiscono la questione al comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 41 e 42 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi altra variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appaia necessaria. Gli Stati membri e la Commissione tengono debitamente conto di qualsiasi richiesta formulata dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e si può applicare l'articolo 115, paragrafo 2, qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione secondo la procedura di cui all'articolo 41. La raccomandazione finale è trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, secondo il caso, e si applica la procedura di cui all'articolo 115.

Tuttavia, se è soddisfatto uno dei criteri elencati all'articolo 114, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli 114, 115 e 116.

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

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

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

In tal caso l'articolo 93 si applica a detti medicinali soltanto se sono stati oggetto delle procedure di autorizzazione di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, sono inclusi nella procedura anche i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata appartenenti a tale serie o classe.

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

4. Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo, quale stabilita conformemente al paragrafo 2, comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la sanità pubblica, può in qualunque fase della procedura sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio e vietare l'uso dei medicinali in questione fino all'adozione di una decisione definitiva. La Commissione informa l'Agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno feriale successivo.

Capo IX

Farmacovigilanza

Sezione 1

Disposizioni generali

Articolo 96

Sistema di farmacovigilanza degli Stati membri

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere i loro compiti in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza dell'Unione***, compresa la farmacovigilanza in relazione agli studi a lungo termine sulla sicurezza e sull'efficacia dopo l'autorizzazione nei bambini, inclusi se del caso i dati relativi all'uso off-label del prodotto***. **[Em. 222]**

Il sistema di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o della popolazione. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli usi non previsti da tali termini, e alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui al paragrafo 1 gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'azione normativa concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Essi effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza e, se necessario, adottano misure correttive.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza.

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

Articolo 97

Responsabilità degli Stati membri per le attività di farmacovigilanza

1. Gli Stati membri:

a) adottano tutte le misure appropriate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse all'autorità competente dello Stato membro e, se necessario, possono coinvolgere le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari per tali compiti;

b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli basati sul web;

c) adottano tutte le misure appropriate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse;

d) garantiscono che al pubblico siano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e attraverso altri mezzi di informazione disponibili al pubblico, ove necessario;

e) garantiscono, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il follow-up relativo alle segnalazioni di sospette reazioni avverse, che siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale biologico prescritto, distribuito o venduto nel loro territorio e che è oggetto di una segnalazione di sospette reazioni avverse, tenendo debito conto della denominazione del medicinale e del numero del lotto.

e bis) favoriscono la protezione dei pazienti dagli eventi avversi attraverso lo sviluppo e l'attuazione di piani per la somministrazione e la manipolazione sicure dei medicinali, che possono includere l'uso di sistemi digitali di sicurezza dei farmaci negli ospedali e nelle strutture di assistenza ambulatoriale. **[Em. 223]**

2. Ai fini del paragrafo 1, lettere a) ed e), gli Stati membri possono imporre obblighi specifici per i medici, i farmacisti e altri operatori sanitari.

Articolo 98

Delega di compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri

1. Uno Stato membro può delegare qualsiasi compito ad esso assegnato ai sensi del presente capo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto. Ciascuno Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro.

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

Articolo 99

Sistema di farmacovigilanza dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Al fine di svolgere i propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinente di cui all'articolo 96, paragrafo 1.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 96, paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, ove necessario, adottano le misure opportune.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza. I titolari delle autorizzazioni inseriscono una nota con i principali risultati dell'audit nel master file del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati dell'audit, provvedono affinché sia elaborato e attuato un piano di azioni correttive appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

4. Nell'ambito del sistema di farmacovigilanza i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:

a) dispongono a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, competente per la farmacovigilanza;

b) gestiscono un master file del sistema di farmacovigilanza e lo mettono a disposizione su richiesta di un'autorità competente;

c) applicano un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale;

d) monitorano i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dal piano di gestione del rischio a norma dell'articolo 21 o definite quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma degli articoli 44 e 45 nonché tutti gli obblighi imposti conformemente all'articolo 87;

e) aggiornano il sistema di gestione del rischio e monitorano i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischi/benefici dei medicinali.

5. La persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a), risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è competente per l'istituzione e la gestione del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica il nominativo e i dati di contatto della persona qualificata all'autorità competente dello Stato membro e all'Agenzia.

6. Su richiesta dell'autorità competente di uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nomina un referente per le questioni di farmacovigilanza in tale Stato membro che riferisce alla persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a).

Articolo 100

Sistema di gestione del rischio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate prima del 21 luglio 2012 non sono tenuti, in deroga all'articolo 99, paragrafo 4, lettera c), ad applicare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale.

2. L'autorità competente di uno Stato membro può imporre un obbligo ad un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di applicare un sistema di gestione del rischio di cui all'articolo 99, paragrafo 4, lettera c), se esistono preoccupazioni circa i rischi che incidono sul rapporto rischi/benefici di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'autorità competente di uno Stato membro obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a presentare un piano di gestione del rischio per il sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

3. L'obbligo di cui al paragrafo 2 è debitamente motivato, notificato per iscritto e specifica il termine fissato per la presentazione del piano di gestione del rischio.

4. L'autorità competente di uno Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.

5. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente di uno Stato membro ritira o conferma l'obbligo. Se l'autorità competente di uno Stato membro conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata di conseguenza per inserire le misure da adottare nell'ambito del sistema di gestione del rischio quali condizioni dell'autorizzazione stessa di cui all'articolo 44, lettera a).

Articolo 101

Fondi per attività di farmacovigilanza

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

2. Il paragrafo 1 non preclude alle autorità competenti degli Stati membri di riscuotere tariffe dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, a condizione che sia rigorosamente garantita l'indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

Sezione 2

Trasparenza e comunicazioni

Articolo 102

Portale web nazionale

1. Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Sui portali web nazionali dei medicinali gli Stati membri mettono a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

a) relazioni di valutazione pubbliche, unitamente a una loro sintesi;

b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;

b bis) l'esito dell'esame della valutazione del rischio ambientale, compresi i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, conformemente all'articolo 22, paragrafo 7 bis, e all'articolo 29, paragrafo 4 bis; **[Em. 224]**

c) sintesi dei piani di gestione del rischio per i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente al capo III;

d) informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità competenti degli Stati membri di sospette reazioni avverse ai medicinali da parte di operatori sanitari e pazienti, compresi i moduli strutturati basati sul web di cui all'articolo 102 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

d bis) se del caso, informazioni relative agli antimicrobici, conformemente all'articolo 17, paragrafo 2, e all'articolo 29, paragrafo 4 bis; **[Em. 225]**

d ter) se del caso, la scheda di sensibilizzazione recante informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'uso e lo smaltimento adeguati degli antimicrobici; **[Em. 226]**

d quater) rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza; **[Em. 227]**

d quinquies) informazioni sullo stato di carenza dei medicinali di cui all'articolo 121, paragrafo 1, lettera b), del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. **[Em. 228]**

2. Le sintesi di cui al paragrafo 2, lettera c), comprendono, se pertinente, una descrizione di eventuali ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Articolo 103

Pubblicazione della valutazione

L'Agenzia mette a disposizione del pubblico le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 107 a 116 sul portale web europeo dei medicinali.

Articolo 104

Comunicati pubblici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non appena intende effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, e in ogni caso prima di tale comunicato pubblico o contemporaneamente ad esso, è tenuto ad informarne le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.

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

3. Se non sussiste la necessità di effettuare comunicati pubblici con urgenza a fini di tutela della sanità pubblica, gli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione si informano reciprocamente almeno 24 ore prima di effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza.

4. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri, l'Agenzia è responsabile del coordinamento, tra le autorità competenti degli Stati membri, dei comunicati di sicurezza e fornisce i calendari per la messa a disposizione delle informazioni al pubblico.

5. Con il coordinamento dell'Agenzia, gli Stati membri compiono ogni ragionevole sforzo per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari per la diffusione dei relativi comunicati. Su richiesta dell'Agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito a tali comunicati di sicurezza.

6. Quando mettono a disposizione del pubblico le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, l'Agenzia o le autorità competenti degli Stati membri cancellano tutti i dati personali e i dati di natura commerciale a carattere riservato, fatto salvo il caso in cui la loro pubblicazione sia necessaria a fini di tutela della sanità pubblica.

Sezione 3

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse

Articolo 105

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutte le sospette reazioni avverse nell'Unione o nei paesi terzi che vengono segnalate loro, sia spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, sia nel contesto di studi dopo l'autorizzazione, compresi i dati relativi all'uso off-label del prodotto.

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

In deroga al primo comma, le sospette reazioni avverse che intervengono nell'ambito di una sperimentazione clinica sono registrate e segnalate a norma del regolamento (UE) n. 536/2014.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non rifiutano di tenere in considerazione segnalazioni di sospette reazioni avverse effettuate per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti***, prestatori di assistenza o altre persone interessate, come i familiari,*** od operatori sanitari. **[Em. 229]**

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla rete di banche dati e di elaborazione dati di cui all'articolo 101 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] (la «banca dati Eudravigilance») informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi entro i 15 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i 90 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco di pubblicazioni oggetto di monitoraggio da parte dell'Agenzia a norma dell'articolo 105 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a segnalare alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse registrate nelle pubblicazioni elencate, bensì monitorano tutta la restante letteratura medica e segnalano le sospette reazioni avverse ivi registrate.

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

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

6. Il presente articolo si applica *mutatis mutandis* alle imprese che forniscono medicinali utilizzati a norma dell'articolo 3, paragrafo 1 o 2.

Articolo 106

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri

1. Ciascuno Stato membro registra tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel suo territorio e che gli sono comunicate da operatori sanitari e pazienti. Figurano in tale contesto tutti i medicinali autorizzati e i medicinali utilizzati conformemente all'articolo 3, paragrafo 1 o 2. Se del caso, gli Stati membri coinvolgono i pazienti e gli operatori sanitari nel follow-up di tutte le segnalazioni che ricevono al fine di soddisfare l'articolo 97, paragrafo 1, lettere c) ed e)***, e provvedono a informare direttamente le parti interessate che hanno segnalato una sospetta reazione avversa in merito alle decisioni adottate in relazione alla sicurezza del medicinale***. **[Em. 230]**

Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni riguardanti tali reazioni possano essere trasmesse attraverso i portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi.

2. Per le segnalazioni trasmesse da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio si sono verificate le sospette reazioni avverse possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel follow-up delle segnalazioni.

3. Gli Stati membri collaborano con l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

4. Entro i 15 giorni successivi al ricevimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri le trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance.

Entro 90 giorni dal ricevimento delle segnalazioni di cui al paragrafo 1, gli Stati membri trasmettono per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse non gravi.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno accesso alle segnalazioni di cui al presente paragrafo attraverso la banca dati Eudravigilance.

5. Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni di sospette reazioni avverse derivanti da un errore***, compresi gli errori connessi*** ~~connesso~~ all'uso***, alla somministrazione e alla distribuzione*** di un medicinale ***da parte di professionisti,*** portate alla loro attenzione siano trasmesse alla banca dati Eudravigilance e a qualsiasi autorità, organismo, organizzazione o istituzione, competente per la sicurezza dei pazienti all'interno dello Stato membro interessato. Essi garantiscono inoltre che le autorità competenti per i medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetta reazione avversa portata all'attenzione di qualsiasi altra autorità all'interno di tale Stato membro. Tali segnalazioni sono opportunamente identificate nei moduli di cui all'articolo 102 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. **[Em. 231]**

5 bis. Le segnalazioni di reazioni avverse derivanti da una somministrazione o da una distribuzione errate di un medicinale sono disponibili nella banca dati Eudravigilance e sono incluse nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Se del caso, gli Stati membri adottano misure correttive per conseguire elevati standard di sicurezza dei medicinali nelle strutture sanitarie, previa consultazione degli operatori sanitari e di altre parti interessate pertinenti. **[Em. 232]**

6. Fatto salvo il caso in cui vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, gli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo aggiuntivo per la segnalazione di sospette reazioni avverse.

Sezione 4

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Articolo 107

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

a) sintesi dei dati pertinenti rispetto al rapporto rischi/benefici del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) una valutazione scientifica del rapporto rischi/benefici del medicinale;

c) tutti i dati relativi al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti il volume delle prescrizioni, compresa una stima della popolazione esposta al medicinale.

I dati forniti a norma del primo comma, lettera c), distinguono tra vendite e volumi generati all'interno dell'Unione e quelli generati al di fuori dell'Unione.

2. La valutazione di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), si basa su tutti i dati disponibili, compresi i dati delle sperimentazioni cliniche su indicazioni terapeutiche e popolazioni non autorizzate.

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

3. L'Agenzia mette i rapporti di cui al paragrafo 1 a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso l'archivio di cui all'articolo 103 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

3 bis. L'Agenzia o le autorità nazionali competenti, a seconda dei casi, mettono a disposizione del pubblico i rapporti di cui al paragrafo 1, lettere a) e b). **[Em. 233]**

4. In deroga al paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali di cui all'articolo 9 o 13, e i titolari di registrazioni per medicinali di cui all'articolo 126 o all'articolo 134, paragrafo 1, sono tenuti a presentare all'autorità competente rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali solo nei casi seguenti:

a) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 44 o 45; o

b) quando richiesto da una autorità competente sulla base di preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui al primo comma sono trasmesse dall'autorità competente al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che esamina se sia necessaria una relazione di valutazione unica per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e che ne informa di conseguenza il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 108, paragrafo 4, e all'articolo 110.

Articolo 108

Frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

Le date di presentazione secondo la frequenza specificata sono calcolate a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono presentati alle autorità competenti immediatamente su richiesta:

a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio e fino all'immissione in commercio;

b) se il medicinale è stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i due anni seguenti e poi ogni tre anni.

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

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

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

a) il comitato per i medicinali per uso umano, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la sostanza attiva in questione è stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

b) il gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui alla lettera a).

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

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

a) la data di rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale contenente la sostanza attiva o l' associazione di sostanze attive in questione;

b) se la data di cui alla lettera a) non può essere accertata, la più antica fra le date note di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva o l'associazione di sostanze attive in questione.

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

a) per motivi connessi alla sanità pubblica;

b) per evitare una ripetizione della valutazione;

c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

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

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

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

Articolo 109

Valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

Articolo 110

Valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui all'articolo 108, paragrafi 4, 5 e 6, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali sono state fissate una data di riferimento per l'Unione e la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, è effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

La valutazione unica è effettuata da uno dei soggetti seguenti:

a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto];

b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Nella selezione dello Stato membro a norma del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento tiene conto del fatto che uno Stato membro stia agendo da Stato membro di riferimento, a norma del capo III, sezioni 3 e 4.

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, redigono una relazione di valutazione entro 60 giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e la trasmettono all'Agenzia e agli Stati membri interessati. L'Agenzia trasmette la relazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono presentare le proprie osservazioni all'Agenzia e al relatore o allo Stato membro.

3. Ricevute le osservazioni di cui al paragrafo 2, entro 15 giorni il relatore o lo Stato membro aggiorna la relazione di valutazione tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate e la trasmette al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Nella sua prima riunione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta la relazione di valutazione, con o senza ulteriori modifiche, e formula una raccomandazione. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti con le relative motivazioni. L'Agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata e la raccomandazione nell'archivio istituito ai sensi dell'articolo 103 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e trasmette entrambe al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 111

Azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 107, le autorità competenti degli Stati membri decidono se sia necessario intervenire in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e, all'occorrenza, mantengono, variano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 112

Procedura per l'azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 110, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più 'autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali non figurano autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione di valutazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione adottata.

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

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

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

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

3. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 110, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione di detto parere.

4. Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3 differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

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

a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e

b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

6. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 5, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 42.

7. L'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica alla decisione di cui al paragrafo 5, lettera b). Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 55 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Sezione 5

Rilevamento del segnale

Articolo 113

Monitoraggio e rilevamento dei segnali

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati conformemente al capo III, le autorità competenti degli Stati membri, in collaborazione con l'Agenzia, adottano le misure seguenti:

a) monitorare i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui agli articoli 44 e 45 nonché eventuali obblighi imposti a norma dell'articolo 87;

b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;

c) monitorare i dati della banca dati Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati e le modalità con cui tali rischi incidono sul rapporto rischi/benefici.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza procede all'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali di rischi nuovi o di rischi che sono cambiati o di modifiche del rapporto rischi/benefici. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessaria un'azione di follow-up, la valutazione di detti segnali e l'accordo su eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio sono svolti secondo un calendario proporzionato alla portata e alla gravità della questione.

3. L'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si informano reciprocamente nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto rischi/benefici.

4. Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto rischi/benefici.

Sezione 6

Procedura d'urgenza dell'Unione

Articolo 114

Avvio di una procedura d'urgenza dell'Unione

1. Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, avvia la procedura di cui alla presente sezione («procedura d'urgenza dell'Unione») informando gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione se:

a) intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) intende vietare la fornitura di un medicinale;

c) intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio; o

d) ha ricevuto comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, in considerazione di preoccupazioni relative alla sicurezza, tale titolare ha interrotto la commercializzazione di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o intende avviare tale azione o non ha richiesto il rinnovo di una tale autorizzazione.

2. Uno Stato membro o la Commissione, secondo il caso, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione, se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale. Tali informazioni indicano l'azione considerata e i relativi motivi.

Gli Stati membri o la Commissione, secondo il caso, qualora sia ritenuta necessaria un'azione urgente in uno qualsiasi dei casi di cui al primo comma, avviano la procedura d'urgenza dell'Unione.

Qualora la procedura d'urgenza dell'Unione non sia avviata, per i medicinali autorizzati ai sensi del capo III, sezioni 3 e 4, il caso è portato all'attenzione del gruppo di coordinamento.

L'articolo 95 si applica nei casi in cui siano coinvolti interessi dell'Unione.

3. Qualora sia avviata la procedura d'urgenza dell'Unione, l'Agenzia verifica se la preoccupazione relativa alla sicurezza si riferisce a medicinali diversi da quello oggetto delle informazioni, o se è comune a tutti i medicinali appartenenti alla stessa serie o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale in questione sia autorizzato in più di uno Stato membro, l'Agenzia comunica tempestivamente al soggetto che ha avviato la procedura d'urgenza dell'Unione l'esito della verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 115 e 116. In caso contrario, la preoccupazione relativa alla sicurezza è affrontata dallo Stato membro interessato. L'Agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmette ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio l'informazione che la procedura d'urgenza dell'Unione è stata avviata.

4. Fatti salvi i paragrafi 1 e 2 e gli articoli 115 e 116, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la sanità pubblica, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul suo territorio, fino all'adozione di una decisione definitiva nel contesto della procedura d'urgenza dell'Unione. Esso informa la Commissione, l'Agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

5. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli 115 e 116, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente misure temporanee.

Se la portata della procedura, quale stabilita a norma dei paragrafi 1 e 2, comprende medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, in qualsiasi fase della procedura d'urgenza dell'Unione la Commissione può adottare immediatamente misure temporanee riguardanti tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

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

L'Agenzia, se accerta che la preoccupazione relativa alla sicurezza riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni o che detta preoccupazione è comune a tutti i medicinali della stessa serie o della stessa classe terapeutica, estende la portata della procedura di conseguenza.

Se la portata della procedura d'urgenza dell'Unione riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata appartenenti a tale serie o a tale classe sono anch'essi inclusi nella procedura.

7. Quando comunica le informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, lo Stato membro mette a disposizione dell'Agenzia tutte le informazioni scientifiche pertinenti di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Articolo 115

Valutazione scientifica della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 114, paragrafi 1 e 2, l'Agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza dell'Unione attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio della procedura sui propri portali web nazionali dei medicinali.

L'annuncio in questione specifica la questione deferita all'Agenzia a norma dell'articolo 114 e i medicinali e, se del caso, le sostanze attive in questione. Esso contiene informazioni relative al diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, degli operatori sanitari e del pubblico di presentare all'Agenzia informazioni pertinenti alla procedura e indica le modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione presentata all'Agenzia a norma dell'articolo 114. Il relatore di cui all'articolo 152 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano e con lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.

Ai fini della valutazione di cui al primo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare osservazioni per iscritto.

Se l'urgenza della questione lo consente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto concerne la portata e la gravità della preoccupazione relativa alla sicurezza. Le audizioni sono organizzate in linea con le modalità specificate dall'Agenzia e annunciate sul portale web europeo dei medicinali. L'annuncio specifica le modalità di partecipazione.

L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 163 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

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

3. Entro 60 giorni dalla presentazione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sui quali è basata, tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti e le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione può includere una o più delle seguenti conclusioni:

a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello di Unione;

b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe svolgere un'ulteriore valutazione dei dati e il follow-up dei risultati di tale valutazione;

c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché effettuare la valutazione di follow-up dei risultati di tale studio;

d) gli Stati membri o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero attuare misure di minimizzazione del rischio;

e) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, revocata o non rinnovata;

f) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere variata.

4. Ai fini del paragrafo 3, lettera d), la raccomandazione specifica le misure raccomandate di minimizzazione del rischio ed eventuali condizioni o restrizioni cui dovrebbe essere soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il calendario per l'attuazione.

5. Ai fini del paragrafo 3, lettera f), se si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o nell'etichettatura o nel foglietto illustrativo, la raccomandazione suggerisce la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e indica in quale parte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglietto illustrativo dovrebbero figurare.

Articolo 116

Follow-up di una raccomandazione formulata nel quadro della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Qualora la portata della procedura d'urgenza dell'Unione, quale stabilita dall'articolo 114, paragrafo 6, non comprenda autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la raccomandazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione concordata. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del suo presidente il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

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

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglietto illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

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

3. Qualora la portata della procedura, quale stabilita nell'articolo 114, paragrafo 6, comprenda almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la raccomandazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni in questione. Qualora sia necessario adottare d'urgenza tale parere, su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può stabilire un termine più breve.

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

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

a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura d'urgenza dell'Unione;

b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende, revoca o rifiuta il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

5. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 4, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 42.

6. L'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] si applica alla decisione di cui al paragrafo 4, lettera b). Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 55 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

Sezione 7

Monitoraggio degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Articolo 117

Studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. La presente sezione si applica agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in conformità ad obblighi imposti ai sensi dell'articolo 44 od 87, che contemplano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari.

2. La presente sezione lascia impregiudicate le norme dello Stato membro e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

3. Gli studi non sono effettuati qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso di un medicinale.

4. I pagamenti corrisposti agli operatori sanitari per la partecipazione a studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

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

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale dello studio alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro 12 mesi dal termine della raccolta dei dati.

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

Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto rischi/benefici del medicinale è comunicata alle autorità competenti dello Stato membro in cui il medicinale sia stato autorizzato ai sensi dell'articolo 90.

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

8. Gli articoli da 118 a 121 si applicano esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1 che sono effettuati conformemente ad un obbligo imposto a norma dell'articolo 44 od 87.

Articolo 118

Accordo su un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che si svolgono in un solo Stato membro che richiede lo studio conformemente all'articolo 87. Per tali studi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo all'autorità competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.

2. Entro 60 giorni dalla presentazione del progetto di protocollo di cui al paragrafo 1 l'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, pubblica:

a) una lettera di approvazione del progetto di protocollo;

b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione:

   i) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;

   ii) qualora ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; o

c) una lettera indicante al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo studio costituisce una sperimentazione clinica che rientra nell'ambito d'applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014.

3. Lo studio può iniziare soltanto quando, a seconda dei casi, è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'autorità competente dello Stato membro o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

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

Articolo 119

Aggiornamento di un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo sono presentate, prima della loro attuazione, secondo il caso, all'autorità nazionale competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. L'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, secondo il caso, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la propria approvazione o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa gli Stati membri nei quali è effettuato lo studio.

Articolo 120

Relazione finale concernente uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Dopo il completamento dello studio una relazione finale del medesimo è presentata all'autorità competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro 12 mesi dal temine della raccolta dei dati, fatto salvo il caso in cui detta autorità o detto comitato, a seconda del caso, abbia concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio valuta se i risultati dello studio incidano sull'autorizzazione e, se necessario, presenta alle autorità competenti degli Stati membri una domanda di variazione dell'autorizzazione in questione.

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

Articolo 121

Raccomandazioni in seguito alla presentazione di una relazione finale concernente studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

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

2. Quando sono formulate raccomandazioni sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento concordano una posizione sulla questione tenendo conto della raccomandazione di cui al paragrafo 1 e includono un calendario per l'attuazione della posizione concordata.

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

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti dello Stato membro un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglietto illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è reso pubblicamente disponibile sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 104 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

3. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 42.

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

Sezione 8

Attuazione, orientamenti e comunicazione

Articolo 122

Misure di esecuzione relative alle attività di farmacovigilanza

1. Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva, la Commissione adotta misure di esecuzione nei settori seguenti per i quali sono previste attività di farmacovigilanza all'allegato I e agli articoli 96, 99, 100, da 105 a 107, 113, 118 e 120 fissando:

a) il contenuto e le norme in materia di gestione del master file del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) i requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità competenti degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) le norme in materia di uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

d) i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati;

e) il formato e il contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

f) il formato e il contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio in formato elettronico;

g) il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

2. Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 123

Orientamenti destinati a facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza

L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri e altre parti interessate, ***incluse quelle di cui all'articolo 162 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto],*** elabora: **[Em. 234]**

a) orientamenti sulle buone pratiche di farmacovigilanza sia per le autorità competenti che per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

a bis) orientamenti per le autorità nazionali competenti sull'effettiva inclusione dei pazienti e degli operatori sanitari nella raccolta di dati e nella comunicazione dei rischi dei medicinali nell'ambito delle attività di farmacovigilanza; **[Em. 235]**

b) orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Articolo 124

Comunicazione in merito ai compiti di farmacovigilanza

L'Agenzia pubblica ogni tre anni una relazione sullo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri e dell'Agenzia. La prima relazione è resa pubblica entro il [tre anni dopo la data di applicazione del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]].

Capo X

~~Medicinali~~***Prodotti*** omeopatici e medicinali tradizionali di origine vegetale **[Em. 236]**

Sezione 1

Disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici

Articolo 125

Registrazione o autorizzazione di ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 237]**

1. Gli Stati membri provvedono a che i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici fabbricati e immessi in commercio nell'Unione siano registrati a norma degli articoli 126 e 127 o autorizzati conformemente all'articolo 133, paragrafo 1, ad eccezione dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici oggetto di registrazione o autorizzazione rilasciata conformemente alla legislazione nazionale fino al 31 dicembre 1993. Nei casi di registrazione si applicano il capo III, sezioni 3 e 4, e l'articolo 38, paragrafi 1, 2 e 3. **[Em. 238]**

2. Gli Stati membri istituiscono una procedura semplificata di registrazione per i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici di cui all'articolo 126. **[Em. 239]**

Articolo 126

Procedura semplificata di registrazione per ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 240]**

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici che soddisfano tutte le condizioni seguenti: **[Em. 241]**

a) via di somministrazione orale o esterna;

b) assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al ~~medicinale~~***prodotto omeopatico***; **[Em. 242]**

c) grado di diluizione tale da garantire la sicurezza del ~~medicinale~~***prodotto omeopatico***. **[Em. 243]**

Ai fini della lettera c), il ~~medicinale~~***prodotto omeopatico*** non può contenere più di una parte per 10000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopatia per le sostanze attive la cui presenza in un ~~medicinale~~***prodotto*** allopatico comporta l'obbligo di presentare una prescrizione medica. **[Em. 244]**

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 per modificare il primo comma, lettera c), per tener conto del progresso scientifico.

Gli Stati membri stabiliscono, al momento della registrazione, il regime di prescrizione per la fornitura del ~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico. **[Em. 245]**

2. Alla procedura semplificata di registrazione dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti all'articolo 1, paragrafo 10, lettera c), all'articolo 30, al capo III, sezione 6, agli articoli 191, 195 e 204, fatta eccezione per la prova dell'efficacia terapeutica. **[Em. 246]**

Articolo 127

Prescrizioni per la domanda di registrazione semplificata

La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici ottenuti dagli stessi ceppi omeopatici. A tale domanda sono acclusi gli elementi seguenti che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di fabbricazione dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici in questione: **[Em. 247]**

a) la denominazione scientifica o un'altra denominazione figurante in una farmacopea dei ceppi omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) un fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei ceppi omeopatici e ne dimostri l'utilizzo omeopatico mediante una bibliografia adeguata;

c) il fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e la descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione;

d) l'autorizzazione a fabbricare i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici interessati; **[Em. 248]**

e) una copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per lo stesso ~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico in altri Stati membri; **[Em. 249]**

f) uno o più modelli del confezionamento secondario e del confezionamento primario dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici da registrare; **[Em. 250]**

g) i dati concernenti la stabilità del ~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico. **[Em. 251]**

Articolo 128

Applicazione delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 252]**

1. L'articolo 38, paragrafi 4 e 6, gli articoli da 39 a 42 e l'articolo 95 non si applicano ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici di cui all'articolo 126. **[Em. 253]**

2. Il capo III, sezioni da 3 a 5, non si applica ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici di cui all'articolo 133, paragrafo 2. **[Em. 254]**

Articolo 129

Etichettatura dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 255]**

I ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici, fatta eccezione per quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, sono etichettati in conformità delle disposizioni di cui al capo VI e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta sull'etichettatura in caratteri chiari e leggibili. **[Em. 256]**

Articolo 130

Prescrizioni specifiche per l'etichettatura di determinati ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 257]**

1. L'etichettatura e, se del caso, il foglietto illustrativo per i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici di cui all'articolo 126, paragrafo 1, oltre alla menzione chiara della dicitura «~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico», recano le informazioni seguenti, e nessuna altra informazione: **[Em. 258]**

a) denominazione scientifica dei ceppi omeopatici, seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 4, punto 62);

b) nome e indirizzo del titolare della registrazione e, se del caso, del fabbricante;

c) modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;

d) forma farmaceutica;

e) data di scadenza in forma chiara (mese, anno);

f) contenuto della confezione;

g) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

h) avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;

i) numero del lotto di fabbricazione;

j) numero di registrazione;

k) dicitura «~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate»; **[Em. 259]**

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

Per quanto concerne il primo comma, lettera a), se il ~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico è composto da due o più ceppi, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia. **[Em. 260]**

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:

a) prezzo del ~~medicinale~~***prodotto*** omeopatico; **[Em. 261]**

b) condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale.

Articolo 131

Pubblicità dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 262]**

1. Il capo XIII si applica ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici. **[Em. 263]**

2. In deroga al paragrafo 1, l'articolo 176, paragrafo 1, non si applica ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici di cui all'articolo 126, paragrafo 1. **[Em. 264]**

Tuttavia, nella pubblicità di tali ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici possono essere utilizzate soltanto le informazioni di cui all'articolo 130, paragrafo 1. **[Em. 265]**

Articolo 132

Scambio di informazioni sui ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 266]**

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e la sicurezza dei ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nell'Unione, e in particolare le informazioni di cui agli articoli 202 e 203. **[Em. 267]**

Articolo 133

Altre prescrizioni per i ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici **[Em. 268]**

1. Ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6 e degli articoli da 9 a 14; inoltre tali medicinali sono etichettati conformemente al capo VI. **[Em. 269]**

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme specifiche per le prove non cliniche e gli studi clinici relativi ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1, conformemente ai principi e alle caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro. **[Em. 270]**

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

3. Il capo IX si applica ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici, ad eccezione di quelli di cui all'articolo 126, paragrafo 1. Il capo XI, il capo XII, sezione 1, e il capo XIV si applicano ai ~~medicinali~~***prodotti*** omeopatici. **[Em. 271]**

Sezione 2

Disposizioni speciali relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale

Articolo 134

Procedura semplificata di registrazione per medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione («registrazione fondata sull'impiego tradizionale») i medicinali di origine vegetale che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

a) le loro indicazioni terapeutiche sono esclusivamente quelle appropriate per i medicinali tradizionali di origine vegetale che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono concepiti per e destinati ad essere utilizzati senza controllo medico per la diagnosi o per la prescrizione o il controllo del trattamento;

b) ne è prevista la somministrazione solo ad un determinato dosaggio e secondo una determinata posologia;

c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

d) è trascorso il periodo di impiego tradizionale di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettera c);

e) i dati relativi all'impiego tradizionale del medicinale di origine vegetale di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettera c), sono sufficienti.

I dati relativi all'impiego di un medicinale di cui al primo comma, lettera e), sono considerati sufficienti se il medicinale di origine vegetale ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga all'articolo 4, paragrafo 1, punto 64), la presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistano prove ben documentate, non impedisce al medicinale di origine vegetale di essere ammissibile alla registrazione conformemente al paragrafo 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui alla presente sezione non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengano che un medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui al paragrafo 1 («medicinale tradizionale di origine vegetale») soddisfi i criteri per un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente all'articolo 5 o per la registrazione semplificata conformemente all'articolo 126.

Articolo 135

Presentazione del fascicolo per un medicinale tradizionale di origine vegetale

1. Il richiedente e il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale sono stabiliti nell'Unione.

2. Per la registrazione fondata sull'impiego tradizionale il richiedente presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Articolo 136

Prescrizioni per la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale

1. La domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale è corredata dagli elementi seguenti:

a) informazioni e documenti:

   i) di cui all'allegato I, punti 1, 2, 3, da 5 a 9, 16 e 17;

   ii) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'allegato I;

   iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto privo delle informazioni cliniche di cui all'allegato V;

   iv) in caso di associazioni di cui all'articolo 4, paragrafo 1, punto 64), o all'articolo 134, paragrafo 2, le informazioni di cui all'articolo 134, paragrafo 1, primo comma, lettera e), relative all'associazione in quanto tale; se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati riguardano anche le singole sostanze attive;

b) ogni autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro o in un paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale di origine vegetale e i dettagli concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione nell'Unione o in un paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascuna di tali decisioni;

c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale di origine vegetale in questione o un medicinale corrispondente ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno 15 anni nell'Unione;

d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente a una relazione di esperti e, su ulteriore richiesta dell'autorità competente dello Stato membro, i dati necessari per la valutazione della sicurezza del medicinale di origine vegetale in questione.

Ai fini del primo comma, lettera c), su richiesta dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale esprime un parere sull'adeguatezza delle evidenze a dimostrazione dell'impiego di lunga data di cui al primo comma, lettera c), del medicinale di origine vegetale in questione o del medicinale di origine vegetale corrispondente. Lo Stato membro presenta la documentazione pertinente a sostegno del deferimento.

Ai fini del primo comma, lettera d), se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati di cui al primo comma, lettera a), punto iv), riguardano anche le singole sostanze attive.

L'allegato II si applica per analogia alle informazioni e ai documenti di cui al primo comma, lettera a).

2. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera c), si intende soddisfatto anche nel caso il cui il medicinale di origine vegetale sia stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo dei componenti del medicinale di origine vegetale sia stato ridotto.

3. Qualora il medicinale di origine vegetale sia stato impiegato nell'Unione da meno di 15 anni, ma risulti altrimenti ammissibile alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale conformemente al paragrafo 1, l'autorità competente dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale per il medicinale tradizionale di origine vegetale rinvia detta domanda al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e presenta la documentazione pertinente a sostegno di tale deferimento.

Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale valuta se sono soddisfatti i criteri diversi dal periodo di utilizzo transitorio per una registrazione fondata sull'impiego tradizionale di cui all'articolo 134. Se lo ritiene possibile, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige una monografia dell'Unione sulle erbe come stabilito all'articolo 141, paragrafo 3, che è tenuta in considerazione dall'autorità competente dello Stato membro quando adotta la decisione definitiva in merito alla domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale.

Articolo 137

Domanda di mutuo riconoscimento relativa a medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Il capo III, sezioni da 3 a 5, si applica per analogia alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse ai sensi dell'articolo 134, purché:

a) sia stata redatta una monografia dell'Unione sulle erbe ai sensi dell'articolo 141, paragrafo 3; o

b) il medicinale tradizionale di origine vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparazioni vegetali o loro associazioni figuranti nell'elenco di cui all'articolo 139.

2. Per i medicinali tradizionali di origine vegetale non rientranti nell'ambito di applicazione del paragrafo 1, l'autorità competente di ciascuno Stato membro, nel valutare una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate dall'autorità competente di un altro Stato membro ai sensi della presente sezione.

Articolo 138

Rifiuto della registrazione di medicinali tradizionali di origine vegetale

1. La registrazione fondata sull'impiego tradizionale è rifiutata qualora la domanda non sia conforme agli articoli 134, 135 o 136 oppure qualora sia soddisfatta almeno una delle condizioni seguenti:

a) la composizione qualitativa o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;

b) le indicazioni terapeutiche non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 134;

c) il medicinale tradizionale di origine vegetale potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

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

Articolo 139

Elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni

1. La Commissione adotta atti di esecuzione per stabilire un elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni da utilizzare in medicinali tradizionali di origine vegetale, tenendo conto del progetto di elenco elaborato dal gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2. Nell'elenco figura, per ogni singola sostanza vegetale, l'indicazione terapeutica, il dosaggio specifico e la posologia, la via di somministrazione e qualunque altra informazione necessaria ai fini dell'uso sicuro della sostanza vegetale in questione quale medicinale tradizionale di origine vegetale.

2. Se la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad una preparazione vegetale o a una loro associazione figurante nell'elenco di cui al paragrafo 1, non sono richiesti i dati di cui all'articolo 136, paragrafo 1, lettere b), c) e d), e l'articolo 138, paragrafo 1, lettere c) e d), non si applica.

3. Se una sostanza vegetale, una preparazione vegetale o una loro associazione non figura più nell'elenco di cui al paragrafo 1, le registrazioni di medicinali di origine vegetale contenenti tale sostanza rilasciate ai sensi del paragrafo 2 sono revocate, salvo nel caso in cui vengano presentati entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 136, paragrafo 1.

Articolo 140

Altre prescrizioni per i medicinali tradizionali di origine vegetale

1. L'articolo 1, paragrafo 5, lettere a) e b), l'articolo 1, paragrafo 10, lettera c), gli articoli da 6 a 8, gli articoli 29, 30, 44, 46, 90, 155, l'articolo 188, paragrafi 1 e 11, gli articoli 191, 195, 196 e 198, l'articolo 199, paragrafo 2, gli articoli 202, 203 e 204 e i capi IX e XI della presente direttiva, nonché la direttiva 2003/94/CE della Commissione ([51]), si applicano *mutatis mutandis* alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse a norma della presente sezione.

2. In aggiunta alle prescrizioni di cui agli articoli da 63 a 66, da 70 a 79 e all'allegato IV, l'etichettatura e il foglietto illustrativo di un medicinale tradizionale di origine vegetale recano una dicitura che precisi quanto segue:

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

([51]) Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22).

b) l'utilizzatore dovrebbe consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale tradizionale di origine vegetale in questione o qualora insorgano effetti avversi ~~non riportati nel foglietto illustrativo.~~***; e*** **[Em. 272]**

b bis) l'utilizzatore consulta un medico o un operatore sanitario qualificato per ottenere informazioni riguardo a possibili controindicazioni o interazioni farmacologiche con altri farmaci. **[Em. 273]**

Uno Stato membro può esigere che l'etichettatura e il foglietto illustrativo indichino anche il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

3. Oltre alle prescrizioni di cui al capo XIII, la pubblicità di un medicinale tradizionale di origine vegetale registrato a norma della presente sezione contiene la seguente dicitura: medicinale tradizionale di origine vegetale da utilizzare per una o più indicazioni terapeutiche specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data. ***Per ulteriori informazioni, consultare un operatore sanitario.*** **[Em. 274]**

Articolo 141

Gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale

1. È istituito un gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale quale menzionato all'articolo 142 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. Tale gruppo di lavoro fa parte dell'Agenzia ed ha le competenze seguenti:

a) per quanto riguarda le registrazioni fondate sull'impiego tradizionale:

   i) svolgere i compiti di cui all'articolo 136, paragrafi 1 e 3;

   ii) svolgere i compiti di cui all'articolo 137;

   iii) preparare un progetto di elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni di cui all'articolo 139, paragrafo 1;

   iv) redigere monografie dell'Unione relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale di cui al paragrafo 3;

b) per quanto riguarda le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di origine vegetale, redigere monografie dell'Unione sulle erbe relative ai medicinali di origine vegetale di cui al paragrafo 3;

c) per quanto riguarda i deferimenti all'Agenzia di cui al capo III, sezione 5, o all'articolo 95, concernenti medicinali tradizionali di origine vegetale di cui all'articolo 134, svolgere i compiti di cui all'articolo 41;

d) laddove una questione relativa a medicinali contenenti sostanze vegetali diversi dai medicinali fondati sull'impiego tradizionale è deferita all'Agenzia a norma del capo III, sezione 5, o dell'articolo 95, esprimere, se del caso, un parere sulla sostanza vegetale.

Un coordinamento adeguato con il comitato per i medicinali per uso umano è assicurato da una procedura che deve essere stabilita dal direttore esecutivo dell'Agenzia secondo quanto previsto dall'articolo 145, paragrafo 10, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto].

2. Ciascuno Stato membro nomina, per un mandato di tre anni che può essere rinnovato, un membro del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e un suo supplente.

I supplenti rappresentano i membri e votano in loro assenza. I membri e i supplenti sono scelti sulla base delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei medicinali di origine vegetale e rappresentano le autorità competenti degli Stati membri.

I membri del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale possono essere accompagnati da esperti competenti in particolari settori scientifici o tecnici.

3. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige monografie dell'Unione sulle erbe relative ai medicinali di origine vegetale per quanto concerne le domande presentate ai sensi dell'articolo 13, nonché relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale.

Nell'esaminare una domanda le autorità competenti degli Stati membri tengono conto delle monografie dell'Unione sulle erbe qualora queste siano state redatte. Qualora non sia ancora disponibile una monografia dell'Unione sulle erbe, si può fare riferimento ad altre monografie, pubblicazioni o dati pertinenti.

Quando sono redatte nuove monografie dell'Unione sulle erbe, il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale valuta se occorra modificare di conseguenza il fascicolo di registrazione. Il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale comunica le eventuali modifiche all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Le monografie sulle erbe sono pubblicate.

4. Le disposizioni di cui all'articolo 146, paragrafi da 3 a 5, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] che si applicano al gruppo di lavoro si applicano per analogia al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale.

5. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale stabilisce il proprio regolamento interno.

Capo XI

Fabbricazione e importazione

Sezione 1

Fabbricazione e importazione di medicinali

Articolo 142

Autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia soggetta ad un'autorizzazione («autorizzazione alla fabbricazione»). L'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione alla fabbricazione 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.

3. In deroga al paragrafo 2, non è richiesta alcuna autorizzazione alla fabbricazione nei casi seguenti:

a) per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione eseguiti, soltanto per la fornitura al dettaglio ***e ospedaliera***, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni; o **[Em. 275]**

b) per siti decentrati che eseguono fasi di fabbricazione o di sperimentazione sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale di cui all'articolo 151, paragrafo 3.

4. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche per le importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi in uno Stato membro.

Il presente capo, l'articolo 195, paragrafo 5, e l'articolo 198 si applicano alle importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi.

5. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

Articolo 143

Prescrizioni per un'autorizzazione alla fabbricazione

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla fabbricazione, il richiedente presenta per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Tale domanda comprende le informazioni seguenti:

a) i medicinali e le forme farmaceutiche che si intende fabbricare o importare e le operazioni di fabbricazione che si intende realizzare e il luogo in cui si svolgerà l'attività;

b) prove del fatto che il richiedente dispone, per la fabbricazione o l'importazione dei prodotti di cui sopra, di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo adeguati e sufficienti, conformi agli obblighi di legge previsti dallo Stato membro interessato sia per la fabbricazione e il controllo sia per la conservazione dei medicinali, conformemente all'articolo 8;

c) prove del fatto che il richiedente dispone dei servizi di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 151;

d) spiegazione che indichi se il sito è il sito centrale responsabile della vigilanza di siti decentrati.

2. Nella sua domanda il richiedente fornisce per via elettronica le informazioni a sostegno degli elementi di cui sopra.

Articolo 144

Rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. I rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro interessato effettuano un'ispezione per accertare l'esattezza delle informazioni contenute nella domanda presentata a norma dell'articolo 143.

Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma ed entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 143, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

2. Per garantire che le informazioni di cui all'articolo 143 siano debitamente presentate, l'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla fabbricazione soggetta a condizioni.

Per i siti centrali, un'autorizzazione alla fabbricazione comprende per ciascun sito decentrato una conferma scritta del fatto che il fabbricante del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 160 effettuando audit periodici a norma dell'articolo 147, paragrafo 1, primo comma, lettera f).

3. L'autorizzazione alla fabbricazione si applica unicamente ai medicinali, alle forme farmaceutiche, alle operazioni di fabbricazione e ai locali specificati nella domanda, nonché ai locali del sito centrale corrispondente qualora attività decentrate di fabbricazione o sperimentazione siano svolte in siti decentrati registrati a norma dell'articolo 148.

Articolo 145

Modifiche di un'autorizzazione alla fabbricazione

Se il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione chiede una modifica di una qualsiasi delle informazioni di cui all'articolo 143, paragrafo 1, secondo comma, l'autorità competente dello Stato membro modifica l'autorizzazione alla fabbricazione entro 30 giorni da tale richiesta. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

Articolo 146

Richiesta di informazioni aggiuntive

L'autorità competente dello Stato membro può richiedere al richiedente di presentare informazioni aggiuntive riguardo a quelle fornite in applicazione dell'articolo 143, paragrafo 1, e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 151; laddove l'autorità competente dello Stato membro formuli tale richiesta, i termini di cui all'articolo 144, paragrafo 1, secondo comma e all'articolo 145 sono sospesi fino alla presentazione delle informazioni aggiuntive.

Articolo 147

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione:

a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne sia la fabbricazione sia i controlli;

b) smaltiscano i medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio soltanto conformemente alla legislazione degli Stati membri;

c) comunichino preventivamente all'autorità competente dello Stato membro qualsiasi modifica che desiderino apportare alle informazioni fornite a norma dell'articolo 143;

d) consentano ai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro di accedere ai loro locali e, qualora attività di fabbricazione o di sperimentazione connesse a quelle di un sito centrale siano svolte presso il sito decentrato, ai locali dei siti centrali o decentrati in qualsiasi momento;

e) permettano alle persone qualificate di cui all'articolo 151 di espletare i loro compiti, se del caso anche presso siti decentrati, ad esempio mettendo a loro disposizione tutte le risorse necessarie;

f) rispettino, presso qualsiasi sito pertinente e in qualsiasi momento, i principi delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali;

g) utilizzino soltanto sostanze attive fabbricate secondo le buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive e distribuite secondo le buone prassi di distribuzione per le sostanze attive;

h) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ottengano informazioni sul fatto che i medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione della loro autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati, o si sospetta siano falsificati, indipendentemente dalla modalità di distribuzione dei medicinali;

i) verifichino che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui ricevono le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti; e

j) verifichino l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.

j bis) utilizzino un sistema adeguato di trattamento delle acque reflue; **[Em. 276]**

j ter) rispettino le pertinenti misure di attenuazione del rischio individuate conformemente all'articolo 22. **[Em. 277]**

Per quanto concerne il primo comma, lettera c), in ogni caso l'autorità competente dello Stato membro è informata immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 143, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 151.

Ai fini delle lettere f) e g), i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione verificano che il fabbricante o i distributori di sostanze attive si attengano rispettivamente alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione effettuando audit presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. I titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione verificano tale conformità direttamente o tramite un soggetto che agisce per loro conto nel contesto di un contratto.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate sulla base di una valutazione formale del rischio.

3. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione accertate conformemente al paragrafo 2 siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione documenta le misure adottate conformemente ai paragrafi 1 e 2.

Articolo 148

Processo di registrazione e di iscrizione dei siti decentrati

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale registra tutti i suoi siti decentrati conformemente alle disposizioni del presente articolo.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale chiede all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato di registrare il sito decentrato.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può iniziare l'attività presso il sito decentrato connesso con il sito centrale soltanto se il sito decentrato è registrato nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15, e nella banca dati l'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato stabilisce il collegamento con l'autorizzazione del sito centrale corrispondente.

4. L'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato è responsabile, a norma dell'articolo 188, della sorveglianza delle attività di fabbricazione e di sperimentazione svolte presso il sito decentrato.

5. Ai fini del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale presenta un modulo di registrazione contenente quanto meno le informazioni seguenti:

a) nome o ragione sociale e indirizzo permanente del sito decentrato, nonché prova dello stabilimento nell'Unione;

b) i medicinali sottoposti a fasi di fabbricazione o di sperimentazione presso il sito decentrato, comprese le attività di fabbricazione o di sperimentazione da svolgere in relazione a tali medicinali;

c) informazioni relative ai locali del sito decentrato e alle attrezzature tecniche per svolgere le attività pertinenti;

d) il riferimento all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale;

e) la conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma, che il fabbricante del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 160 mediante lo svolgimento di audit.

6. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 può decidere di effettuare un'ispezione di cui all'articolo 188, paragrafo 1, primo comma, lettera a). In tali casi, tale autorità competente coopera con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza del sito centrale.

7. A seguito della registrazione del sito decentrato a norma del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale iscrive il sito decentrato registrato nell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.

8. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 4 coopera con le autorità pertinenti responsabili della sorveglianza delle attività di fabbricazione o di sperimentazione ai sensi di altri atti dell'Unione per quanto concerne:

a) i medicinali fabbricati in un sito decentrato la cui sperimentazione o fabbricazione comporta l'uso di materie prime, i medicinali disciplinati da altre normative dell'Unione pertinenti o i medicinali destinati ad essere combinati con dispositivi medici;

b) i casi in cui attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate ai medicinali contenenti, costituiti da o derivati da una sostanza di origine umana per i quali attività specifiche di fabbricazione o di sperimentazione sono applicate presso un sito decentrato autorizzato anche a norma del [regolamento sulle sostanze di origine umana].

9. Se del caso, le autorità competenti dello Stato membro che effettua la sorveglianza dei siti centrali e decentrati ~~possono mettersi~~***si mettono*** in contatto con l'autorità competente dello Stato membro responsabile della sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio. **[Em. 278]**

Articolo 149

Condizioni relative alle caratteristiche di sicurezza

1. Le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV non sono rimosse od occultate, completamente o parzialmente, fatto salvo il caso in cui siano soddisfatte le condizioni seguenti:

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

b) il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione si conforma all'allegato IV sostituendo tali caratteristiche di sicurezza con caratteristiche di sicurezza equivalenti per quanto concerne la possibilità di verificare l'autenticità, l'identificazione e la possibilità di fornire la prova della manomissione del medicinale. Tale sostituzione è effettuata senza aprire il confezionamento primario.

Le caratteristiche di sicurezza si considerano equivalenti se:

i) sono conformi alle prescrizioni stabilite negli atti delegati adottati ai sensi dell'articolo 67, paragrafo 2; e

ii) sono parimenti efficaci per consentire la verifica dell'autenticità e l'identificazione del medicinale, nonché per fornire la prova della manomissione del medicinale;

c) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è effettuata in conformità con le buone prassi di fabbricazione dei medicinali applicabili; e

d) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è soggetta alla sorveglianza dell'autorità competente dello Stato membro.

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

Articolo 150

Medicinali potenzialmente falsificati

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

2. Gli Stati membri organizzano incontri con organizzazioni di pazienti e di consumatori e, se necessario, con funzionari delle autorità di contrasto degli Stati membri, al fine di comunicare al pubblico le informazioni sulle azioni intraprese nel settore della prevenzione e dell'applicazione della normativa per contrastare la falsificazione di medicinali.

3. Al fine di stabilire quali siano le misure necessarie di cui al paragrafo 1, alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare il paragrafo 1 specificando i criteri da tenere in considerazione e le verifiche da effettuare in sede di valutazione della natura potenzialmente falsificata dei medicinali introdotti nell'Unione ma non destinati a essere immessi in commercio.

Articolo 151

Disponibilità di una persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa dei servizi di almeno una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione, conformemente alle condizioni di cui all'articolo 152, responsabile in particolare dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, che è una persona fisica e soddisfa personalmente le condizioni di cui all'allegato III, può assumersi la responsabilità di cui al paragrafo 1.

3. Se l'autorizzazione alla fabbricazione è concessa a un sito centrale specificato nella domanda a norma dell'articolo 144, paragrafo 3, la persona qualificata di cui al paragrafo 1 è responsabile anche dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 153, paragrafo 4, per quanto concerne i siti decentrati.

Articolo 152

Qualificazione della persona qualificata

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 151 soddisfi le condizioni di qualificazione previste dall'allegato III.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione e la persona qualificata garantiscono che l'esperienza pratica acquisita sia adeguata ai tipi di prodotti da certificare.

3. L'autorità competente dello Stato membro può stabilire le opportune procedure amministrative intese a verificare che una persona qualificata di cui al paragrafo 1 soddisfi le condizioni di cui all'allegato III.

Articolo 153

Responsabilità della persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la persona qualificata di cui all'articolo 151, fatti salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, abbia, nel rispetto delle procedure previste all'articolo 154, la responsabilità di vigilare affinché:

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

b) nel caso di medicinali importati da paesi terzi, anche se fabbricati nell'Unione, ogni lotto di produzione sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di tutte le altre prove o verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, la persona qualificata di cui all'articolo 151 assicura che sul confezionamento siano state apposte le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV.

I lotti di medicinali che sono stati oggetto dei controlli di cui al primo comma, lettera b), in uno Stato membro sono dispensati da detti controlli quando sono commercializzati 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), per medicinali importati da un paese terzo quando l'Unione ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il fabbricante applichi norme di buone prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dall'Unione 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 attesta che ogni lotto di produzione è conforme alle disposizioni del presente articolo in un registro o formato equivalente previsto a tal fine; tale registro o formato equivalente è tenuto aggiornato durante il periodo in cui le operazioni sono effettuate e resta a disposizione dei rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro per il periodo specificato nelle disposizioni dello Stato membro interessato e, in ogni caso, per almeno cinque anni.

4. Ai fini dell'articolo 151, paragrafo 3, la persona qualificata provvede inoltre a:

a) sorvegliare che le attività di fabbricazione o di sperimentazione svolte presso i siti decentrati siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione pertinenti di cui all'articolo 160 e siano conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) fornire una conferma scritta di cui all'articolo 144, paragrafo 2, secondo comma;

c) notificare all'autorità competente dello Stato membro in cui è stabilito il sito decentrato un elenco delle modifiche intervenute per quanto riguarda le informazioni fornite nel modulo di registrazione presentato a norma dell'articolo 148, paragrafo 5.

Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza dei medicinali fabbricati o sperimentati presso il sito decentrato deve essere immediatamente notificata.

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare il primo comma, lettera c), specificando la notifica effettuata dalla persona qualificata.

Articolo 154

Disciplina professionale

1. Gli Stati membri assicurano l'adempimento dei compiti della persona qualificata di cui all'articolo 151, mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

2. Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di una persona qualificata di cui all'articolo 151 a decorrere dal momento dell'apertura di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti per inadempimento dei suoi compiti di cui all'articolo 153.

Articolo 155

Certificato per l'esportazione di un medicinale

1. Gli Stati membri certificano, a richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità competenti di un paese terzo importatore, che un fabbricante di medicinali è in possesso dell'autorizzazione alla fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati, gli Stati membri:

a) rispettano le vigenti disposizioni amministrative dell'Organizzazione mondiale della sanità;

b) forniscono, per i medicinali già autorizzati nel loro territorio e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato dagli stessi a norma dell'articolo 43.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti responsabili del rilascio del certificato di cui al paragrafo 1 una dichiarazione che illustri i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

Sezione 2

Fabbricazione, importazione e distribuzione di sostanze attive

Articolo 156

Fabbricazione di sostanze attive

Ai fini della presente direttiva, la fabbricazione di sostanze attive utilizzate nel processo di fabbricazione di un medicinale comprende sia la fabbricazione totale e parziale o l'importazione di una sostanza attiva, sia i vari processi di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione delle sostanze attive nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore di sostanze attive.

Articolo 157

Registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive

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

2. Il modulo di registrazione, da presentare per via elettronica, comprende almeno le informazioni seguenti:

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

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

c) le informazioni relative ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività.

3. I soggetti di cui al paragrafo 1 trasmettono, per via elettronica, il modulo di registrazione all'autorità competente dello Stato membro almeno 60 giorni prima dell'inizio previsto della loro attività.

4. L'autorità competente dello Stato membro può decidere, in base a una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro comunica al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non inizia prima che l'autorità competente dello Stato membro abbia notificato al richiedente che può avviare l'attività. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro non ha comunicato al richiedente che sarà effettuata un'ispezione, il richiedente può avviare l'attività.

5. Con cadenza annuale i soggetti di cui al paragrafo 1 comunicano, per via elettronica, all'autorità competente dello Stato membro un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata.

6. L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni fornite in conformità del paragrafo 2 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

Articolo 158

Condizioni per l'importazione di sostanze attive

1. Gli Stati membri prendono le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione delle sostanze attive specificati negli atti delegati adottati conformemente all'articolo 160.

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

a) le sostanze attive sono state fabbricate secondo principi delle buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 160; e

b) le sostanze attive sono accompagnate da una conferma scritta rilasciata dall'autorità competente del paese terzo esportatore attestante che:

   i) i principi delle buone prassi di fabbricazione applicabili al sito di fabbricazione in cui è fabbricata la sostanza attiva esportata sono almeno equivalenti a quelli stabiliti dall'Unione ai sensi dell'articolo 160;

   ii) il sito di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della sanità pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione; e

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

3. Le condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), non si applicano se il paese esportatore figura nell'elenco di cui all'articolo 159, paragrafo 2.

4. Qualsiasi autorità competente di uno Stato membro può derogare alle condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), per un periodo non superiore alla validità del certificato di buone prassi di fabbricazione rilasciato a norma dell'articolo 188, paragrafo 13, se un sito di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione è stato ispezionato dall'autorità competente di uno Stato membro ed è risultato conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione stabiliti a norma dell'articolo 160.

Articolo 159

Sostanze attive importate a partire da paesi terzi

1. Su richiesta di un paese terzo, la Commissione valuta se il quadro normativo di tale paese applicabile alle sostanze attive esportate nell'Unione e le corrispondenti attività di controllo e di applicazione della normativa assicurino un livello di tutela della sanità pubblica equivalente a quello dell'Unione.

La valutazione è effettuata mediante un esame della relativa documentazione presentata per via elettronica e, a meno che esistano accordi di cui all'articolo 153, paragrafo 2, che coprano questo settore di attività, tale valutazione prevede anche un esame in loco del sistema normativo del paese terzo e, se necessario, un'ispezione con osservatori presso uno o più siti di fabbricazione di sostanze attive del paese terzo.

2. Sulla base della valutazione di cui al paragrafo 1, la Commissione può adottare atti di esecuzione per includere il paese terzo in un elenco e per applicare le prescrizioni di cui al secondo comma. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Nel valutare il paese terzo conformemente al paragrafo 1, la Commissione tiene conto degli elementi seguenti:

a) le norme del paese in materia di buone prassi di fabbricazione;

b) la regolarità delle ispezioni per verificare la conformità alle buone prassi di fabbricazione;

c) l'efficacia nell'applicazione delle buone prassi di fabbricazione;

d) la regolarità e la rapidità con cui il paese terzo trasmette le informazioni relative ai casi di non conformità da parte dei fabbricanti di sostanze attive.

3. La Commissione verifica regolarmente il rispetto delle condizioni definite al paragrafo 1. La prima verifica è effettuata non oltre tre anni dopo l'inserimento del paese terzo nell'elenco di cui al paragrafo 2.

4. La Commissione procede alla valutazione di cui al paragrafo 1 e alla verifica di cui al paragrafo 3 in cooperazione con l'Agenzia e con le autorità competenti degli Stati membri.

Sezione 3

Principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione

Articolo 160

Norme applicabili ai medicinali e alle sostanze attive

~~La~~***Alla*** Commissione ~~può~~***è conferito il potere di*** adottare atti ~~di esecuzione~~***delegati*** conformemente all'articolo ~~214, paragrafo 2,~~***215*** al fine di integrare la presente direttiva specificando: **[Em. 279]**

a) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione dei medicinali, integrati, se del caso, da misure specifiche applicabili in particolare alle forme farmaceutiche, ai medicinali o alle attività di fabbricazione in linea con i principi delle buone prassi di fabbricazione;

b) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione delle sostanze attive.

b bis) le misure volte a ridurre l'impatto negativo sull'ambiente posto dalla fabbricazione di medicinali. **[Em. 280]**

Se del caso, tali principi sono specificati in modo coerente con eventuali principi di buone prassi stabiliti nel contesto di un altro quadro giuridico dell'Unione.

Articolo 161

Norme applicabili agli eccipienti

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva per quanto riguarda la valutazione formale del rischio volta ad accertare le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti di cui all'articolo 147, paragrafo 2. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di casi pregressi di difetti di qualità.

Capo XII

Distribuzione all'ingrosso e vendita a distanza

Sezione 1

Distribuzione all'ingrosso e brokeraggio di medicinali

Articolo 162

Distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Fatto salvo l'articolo 5, gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate affinché siano distribuiti sul loro territorio unicamente medicinali per cui sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme al diritto dell'Unione.

2. In caso di distribuzione all'ingrosso, compreso lo stoccaggio, i medicinali sono oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata o un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

3. I distributori che intendono importare un medicinale da un altro Stato membro notificano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro in cui il medicinale deve essere importato la propria intenzione di importare detto prodotto.

4. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la notifica di cui al paragrafo 3 all'autorità competente dello Stato membro lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione di tale Stato membro e le tariffe spettanti all'autorità competente dello Stato membro per l'esame della notifica.

5. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il distributore presenta la stessa notifica di cui al paragrafo 3 all'Agenzia che sarà incaricata di verificare il rispetto delle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione in materia di medicinali e dalle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ai fini di tale verifica, all'Agenzia spetta il versamento di una tariffa.

Articolo 163

Autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato adotta tutte le misure appropriate per garantire che la distribuzione all'ingrosso dei medicinali sia soggetta a un'autorizzazione a esercitare l'attività di grossista di medicinali («autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso»). L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso indica i locali, ***il le categorie di*** medicinali e le operazioni di distribuzione all'ingrosso per i quali è valida. **[Em. 281]**

2. Quando le persone autorizzate o legittimate 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. L'autorizzazione alla fabbricazione richiesta a norma dell'articolo 142 comprende un'autorizzazione a distribuire all'ingrosso i medicinali cui si riferisce. Un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso non dispensa dall'obbligo di cui all'articolo 142 di possedere un'autorizzazione alla 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. L'autorità competente dello Stato membro interessato inserisce le informazioni relative alle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 188, paragrafo 15.

5. L'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso per locali situati nel proprio territorio provvede affinché i controlli delle persone autorizzate ad esercitare l'attività di grossista di medicinali e le ispezioni dei loro locali siano effettuati con frequenza adeguata.

L'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso la sospende o la revoca qualora cessino di essere soddisfatte le condizioni per il rilascio di tale autorizzazione di cui all'articolo 162. In tal caso, lo Stato membro informa senza indebito ritardo gli altri Stati membri e la Commissione.

6. Se un'autorità competente di uno Stato membro ritiene che le condizioni per il rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 162 non siano soddisfatte per quanto riguarda l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso rilasciata dall'autorità competente di un altro Stato membro, essa informa senza indebito ritardo la Commissione e l'autorità competente dell'altro Stato membro. L'autorità competente dell'altro Stato membro prende ogni misura che ritiene necessaria e comunica alla Commissione e all'autorità competente del primo Stato membro le misure adottate prese ed i relativi motivi.

Articolo 164

Prescrizioni per un'autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso i richiedenti presentano per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

2. La domanda di cui al paragrafo 1 comprende le informazioni seguenti:

a) una conferma e prove del fatto che i richiedenti dispongono di locali, di impianti e di attrezzature idonei e adeguati, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;

b) una conferma e prove del fatto che i richiedenti dispongono di personale adeguatamente formato, ed in particolare di una persona qualificata designata quale responsabile, che soddisfa le condizioni previste dalla legislazione dello Stato membro interessato;

c) un impegno a rispettare gli obblighi cui i richiedenti sono soggetti a norma dell'articolo 166.

Articolo 165

Rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. I rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro interessato effettuano un'ispezione per confermare l'esattezza delle informazioni fornite a norma dell'articolo 164.

Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma ed entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 164, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro interessato può chiedere al richiedente di fornire, per via elettronica, tutte le informazioni necessarie per il rilascio dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso. In tal caso il termine di cui al paragrafo 1 è sospeso fino a quando saranno fornite le informazioni aggiuntive richieste.

3. L'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso soggetta a condizioni.

4. L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso si applica soltanto ai locali specificati nell'autorizzazione.

Articolo 166

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. Gli Stati membri assicurano che i titolari delle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso:

a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne la distribuzione all'ingrosso;

b) consentano ai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro di accedere in qualsiasi momento ai loro locali, ai loro impianti e alle loro attrezzature di cui all'articolo 164, paragrafo 2, lettera a);

c) si procurino, anche mediante operazioni finanziarie, gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone che sono a loro volta in possesso di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso nell'Unione o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 163, paragrafo 3;

d) forniscano, anche mediante operazioni finanziarie, medicinali unicamente a persone che sono a loro volta titolari di autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso o autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico;

e) accertino che i medicinali ricevuti non siano falsificati, verificando le caratteristiche di sicurezza riportate sul confezionamento secondario, conformemente alle disposizioni degli atti delegati adottati a norma dell'articolo 67, paragrafo 2, secondo comma;

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

g) tengano registri contenenti, per i medicinali ricevuti, spediti od oggetto di brokeraggio, almeno le informazioni seguenti:

   i) la data di ricevimento, spedizione o brokeraggio del medicinale;

   ii) la denominazione del medicinale;

   iii) la quantità del medicinale ricevuto, fornito od oggetto di brokeraggio;

   iv) il nome e l'indirizzo del fornitore del medicinale o del destinatario, a seconda dei casi;

   v) il numero di lotto dei medicinali, almeno per quelli che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67;

h) tengano i registri di cui alla lettera g) a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, a fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

i) osservino i principi delle buone prassi di distribuzione dei medicinali di cui all'articolo 160;

j) gestiscano un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione del rischio in relazione alle loro attività;

k) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito ai medicinali ricevuti o proposti che identifichino come falsificati o sospettino siano falsificati;

l) garantiscano costantemente la fornitura adeguata e continua di un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e provvedano alla consegna delle forniture richieste su tutto il territorio in questione, entro un termine ragionevole, definito dalla legislazione nazionale;

m) cooperino con ***tutte le parti interessate, compresi*** i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri in materia di sicurezza dell'approvvigionamento. **[Em. 282]**

2. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso un altro distributore all'ingrosso, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso che ottengono tale medicinale verificano che il distributore all'ingrosso fornitore rispetti i principi delle buone prassi di distribuzione. Rientra in tale contesto la verifica del possesso, da parte del distributore all'ingrosso fornitore, di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 163, paragrafo 3.

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

4. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga tramite brokeraggio di medicinali, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso verificano che il broker del medicinale soddisfi le prescrizioni di cui all'articolo 171.

Articolo 167

Obbligo di fornitura di medicinali

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

2. I distributori all'ingrosso di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale alle farmacie e alle persone autorizzate a consegnare medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

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

Articolo 168

Documentazione di accompagnamento dei medicinali forniti

1. Per tutte le forniture di medicinali ad una persona autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato, il grossista autorizzato ~~deve allegare~~***fornisce*** un documento***, eventualmente trasmesso in formato elettronico,*** che consenta di accertare quanto segue: **[Em. 283]**

a) la data della fornitura;

b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale;

c) la quantità di medicinale fornita;

d) il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario del medicinale;

e) il numero di lotto dei medicinali almeno per i prodotti che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

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

Articolo 169

Prescrizioni nazionali in materia di distribuzione all'ingrosso

Le disposizioni del presente capo non ostano all'applicazione di prescrizioni più rigorose stabilite dagli Stati membri per la distribuzione all'ingrosso di:

a) stupefacenti o sostanze psicotrope;

b) medicinali derivati dal sangue;

c) medicinali immunologici; e

d) radiofarmaci.

Articolo 170

Distribuzione all'ingrosso verso paesi terzi

Nel caso di distribuzione all'ingrosso di medicinali verso paesi terzi, l'articolo 162 e l'articolo 166, paragrafo 1, lettera c), non si applicano.

Qualora i distributori all'ingrosso forniscano medicinali a persone in paesi terzi, essi garantiscono che tali forniture siano effettuate solo a persone che sono autorizzate o legittimate a ricevere i medicinali per la distribuzione all'ingrosso o la fornitura al pubblico ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative del paese terzo interessato.

Le disposizioni di cui all'articolo 168 si applicano alla fornitura di medicinali a persone di paesi terzi autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico.

Articolo 171

Brokeraggio di medicinali

1. I broker di medicinali garantiscono che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio valida.

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

Le prescrizioni di cui all'articolo 166, paragrafo 1, lettere da e) a j), si applicano, *mutatis mutandis*, al brokeraggio di medicinali.

2. Possono svolgere attività di brokeraggio di medicinali soltanto le persone registrate presso l'autorità competente dello Stato membro in cui hanno il loro indirizzo permanente di cui al paragrafo 1, secondo comma. Tali persone trasmettono, per via elettronica, almeno il nome, la ragione sociale e l'indirizzo permanente all'autorità competente ai fini della registrazione. Esse notificano senza indugio all'autorità competente dello Stato membro, per via elettronica, le eventuali modifiche di tali dati.

L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni di cui al primo comma in un registro pubblicamente disponibile.

3. I principi di cui all'articolo 160 includono disposizioni specifiche per l'attività di brokeraggio.

4. Le ispezioni di cui all'articolo 188 sono effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui è registrato il broker di medicinali.

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

Sezione 2

Vendita a distanza al pubblico

Articolo 172

Prescrizioni generali per la vendita a distanza

1. Fatte salve le disposizioni legislative nazionali che vietano la vendita a distanza al pubblico di medicinali soggetti a prescrizione medica mediante i servizi della società dell'informazione, gli Stati membri provvedono affinché i medicinali siano messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi di cui alla direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio ([52]), che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione, alle condizioni seguenti:

a) la persona fisica o giuridica che mette in vendita i medicinali è autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico, anche a distanza, in conformità della legislazione nazionale dello Stato membro in cui è stabilita ***e rispetta, se del caso, le condizioni di cui al paragrafo 2 del presente articolo***; **[Em. 284]**

b) la persona di cui alla lettera a) ha comunicato allo Stato membro in cui è stabilita quanto meno le informazioni seguenti:

   i) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del luogo di attività a partire dal quale tali medicinali sono forniti;

   ii) la data d'inizio dell'attività di vendita a distanza di medicinali al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione;

([52]) Direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione (GU L 241 del 17.9.2015, pag. 1).

iii) l'indirizzo del sito web utilizzato a tal fine e tutte le informazioni pertinenti necessarie per identificare il sito;

iv) se del caso, il regime di prescrizione in conformità del capo IV dei medicinali messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione.

Se opportuno, tali informazioni sono aggiornate;

c) i medicinali sono conformi alla legislazione nazionale dello Stato membro di destinazione a norma dell'articolo 5, paragrafo 1;

d) fatti salvi gli obblighi di informazione previsti dalla direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([53]), il sito web per la vendita di medicinali contiene almeno:

i) i dati di contatto dell'autorità competente dello Stato membro o dell'autorità notificata ai sensi della lettera b);

ii) un collegamento ipertestuale al sito web di cui all'articolo 174 dello Stato membro di stabilimento;

iii) il logo comune di cui all'articolo 173, chiaramente visibile su ciascuna pagina del sito web relativa alla vendita a distanza al pubblico di medicinali. Il logo comune contiene un collegamento ipertestuale alla voce corrispondente alla persona sull'elenco di cui all'articolo 174, paragrafo 1, lettera c).

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

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

Articolo 173

Prescrizioni per il logo comune

1. È creato un logo comune che sia riconoscibile in tutta l'Unione e che consenta nel contempo l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita medicinali al pubblico a distanza. Tale logo è chiaramente visibile nei siti web per la vendita a distanza al pubblico di medicinali in conformità dell'articolo 172, paragrafo 1, lettera d).

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

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

b) il disegno del logo comune.

Ove necessario, tali atti di esecuzione sono modificati per tener conto del progresso tecnico e scientifico. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

Articolo 174

Informazioni sulla fornitura a distanza al pubblico

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

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

([53]) Direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2000, relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione, in particolare il commercio elettronico, nel mercato interno («Direttiva sul commercio elettronico») (GU L 178 del 17.7.2000, pag. 1).

b) informazioni sulla finalità del logo comune;

c) l'elenco delle persone che mettono in vendita a distanza al pubblico i medicinali mediante i servizi della società dell'informazione in conformità dell'articolo 172 e l'indirizzo dei loro siti web;

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

Il sito web contiene un collegamento ipertestuale al sito web di cui al paragrafo 2.

2. L'Agenzia crea un sito web che fornisce le informazioni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettere b) e d), informazioni sul diritto dell'Unione applicabile ai medicinali falsificati nonché collegamenti ipertestuali ai siti web degli Stati membri di cui al paragrafo 1. Il sito web dell'Agenzia indica esplicitamente che i siti web degli Stati membri contengono informazioni sulle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali mediante vendita a distanza nello Stato membro interessato.

3. La Commissione, in cooperazione con le autorità competenti, realizza o promuove campagne di informazione destinate al pubblico sui pericoli relativi ai medicinali falsificati. Tali campagne hanno lo scopo di accrescere la consapevolezza dei consumatori sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente mediante vendita a distanza, nonché sul funzionamento del logo comune e dei siti web di cui ai paragrafi 1 e 2.

Capo XIII

Pubblicità

Articolo 175

Definizione di pubblicità dei medicinali

1. Ai fini del presente capo la «pubblicità dei medicinali» comprende qualsiasi azione d'informazione porta a porta, 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:

a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;

b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o a fornirli;

c) le visite di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere medicinali;

d) la fornitura di campioni di medicinali;

e) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi o premi, pecuniari o in natura~~, tranne qualora abbiano un valore intrinseco trascurabile~~; **[Em. 285]**

f) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

g) il patrocinio di 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;

h) la pubblicità relativa ai medicinali, che non si riferisce a medicinali specifici.

2. Non forma oggetto del presente capo quanto segue:

a) l'etichettatura e i foglietti illustrativi, soggetti alle disposizioni del capo VI;

b) la corrispondenza, eventualmente corredata da materiale non promozionale, necessaria per rispondere a una domanda specifica su un determinato medicinale;

c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti delle confezioni, le avvertenze sulle reazioni avverse nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;

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

Articolo 176

Disposizioni generali in materia di pubblicità dei medicinali

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

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:

a) incoraggia l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà;

b) è accurata, verificabile e non fuorviante.

b bis) non induce a un uso eccessivo o abusivo del medicinale. **[Em. 286]**

4. È vietata qualsiasi forma di pubblicità che mira a evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale. È vietata anche la pubblicità che suggerisce che un medicinale è più sicuro o più efficace di un altro, fatto salvo il caso in cui ciò sia dimostrato e sostenuto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto ***per le indicazioni pertinenti e la popolazione di pazienti***. **[Em. 287]**

Articolo 177

Restrizioni alla pubblicità dei medicinali

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

a) possono essere forniti soltanto dietro prescrizione medica, ai sensi del capo IV;

b) contengono sostanze classificate come sostanze psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali.

b bis) sono antibiotici o antimicrobici per i quali è individuato il rischio di resistenza antimicrobica di cui all'articolo 51, paragrafo 1 bis. **[Em. 288]**

2. Possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico i medicinali che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono concepiti per e destinati ad essere utilizzati senza ***l'***intervento di un ~~medico~~***operatore sanitario*** per la diagnosi o per la prescrizione o il controllo del trattamento, se necessario con il consiglio del farmacista. **[Em. 289]**

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. **[Em. 290]**

5. Il divieto di cui al paragrafo 1 si applica fatto salvo il disposto dell'articolo 21 della direttiva 2010/13/UE.

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

Articolo 178

Pubblicità presso il pubblico

1. Fatto salvo l'articolo 177, la pubblicità di un medicinale presso il pubblico:

a) è realizzata in modo che la natura pubblicitaria del messaggio sia evidente e il prodotto sia chiaramente identificato come medicinale;

b) comprende almeno:

i) la denominazione del medicinale, nonché la denominazione comune qualora il medicinale contenga un'unica sostanza attiva;

ii) le informazioni indispensabili per un uso ~~corretto~~***e uno smaltimento corretti*** del medicinale; **[Em. 291]**

iii) un invito esplicito e leggibile a leggere attentamente le istruzioni figuranti nel foglietto illustrativo o sul confezionamento secondario, a seconda dei casi***, e a consultare un medico o un farmacista per maggiori informazioni***. **[Em. 292]**

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un medicinale presso il pubblico possa contenere soltanto la denominazione del medicinale o la sua sostanza attiva o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

2 bis. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 215 al fine di integrare la presente direttiva specificando requisiti in relazione alla pubblicità diretta e indiretta dei medicinali attraverso i social media e altre piattaforme mediatiche, e all'inserimento dei prodotti da parte di celebrità e influencer. **[Em. 293]**

Articolo 179

Restrizioni in materia di pubblicità presso il pubblico

1. 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 reazioni avverse, o è superiore o pari a quella di un altro trattamento o un altro medicinale;

c) suggerisca che l'uso del medicinale può migliorare la salute del soggetto;

d) suggerisca che il mancato uso del medicinale potrebbe ripercuotersi sulla salute del soggetto;

e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

f) faccia riferimento 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 ***o non chimica***; **[Em. 294]**

i) possa indurre, attraverso una descrizione o una rappresentazione dettagliata dell'anamnesi, ad una errata autodiagnosi;

j) faccia riferimento in modo improprio, impressionante o ingannevole a attestazioni di guarigione;

k) utilizzi in modo improprio, impressionante 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 parti del corpo umano.

2. Il divieto di cui al paragrafo 1, lettera d), non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 177, paragrafo 4.

Articolo 180

Pubblicità presso persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali

1. La pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo comprende quanto segue:

a) le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

b) il regime di prescrizione per la fornitura del medicinale.

Gli Stati membri possono inoltre esigere che detta pubblicità contenga il prezzo di vendita o il prezzo indicativo 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 decidere che la pubblicità di un medicinale presso le persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

Articolo 181

Documentazione giustificativa per la pubblicità presso persone autorizzate a prescrivere, a somministrare o a fornire medicinali

1. Qualsiasi documentazione su un medicinale, comunicata nell'ambito della promozione del medesimo presso persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo, contiene almeno le informazioni di cui all'articolo 180, 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 sono esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di formarsi un'opinione personale del valore terapeutico del medicinale.

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

Articolo 182

Obblighi relativi agli informatori scientifici

1. Gli informatori scientifici ricevono una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono e sono in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete possibile sui medicinali presentati. Le informazioni fornite dagli informatori scientifici sono conformi all'articolo 176.

2. Ad ogni visita, gli informatori scientifici consegnano alla persona visitata, o tengono 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 180, paragrafo 1, secondo comma.

3. Gli informatori scientifici riferiscono al servizio scientifico di cui all'articolo 187, paragrafo 1, tutte le informazioni relative all'uso dei medicinali da essi pubblicizzati, in particolare circa le eventuali reazioni avverse loro comunicate dalle persone visitate.

Articolo 183

Promozione dei medicinali

1. Nell'ambito della promozione dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o a fornirli, è vietato concedere, offrire o promettere a tali persone ~~regali o~~***premi,*** vantaggi pecuniari o in natura~~, salvo che siano di valore trascurabile e siano pertinenti per la pratica medica o farmaceutica~~. **[Em. 295]**

2. L'ospitalità offerta in occasione di eventi di promozione delle vendite è strettamente limitata allo scopo principale dell'evento e non deve essere estesa a persone diverse da quelle autorizzate a prescrivere o fornire medicinali.

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. Le norme di cui ai 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 184

Ospitalità in occasione di eventi scientifici

Le disposizioni dell'articolo 183, paragrafo 1, non ostano all'ospitalità offerta, direttamente o indirettamente, in occasione di eventi di carattere esclusivamente professionale e scientifico. Questa ospitalità è sempre strettamente limitata allo scopo scientifico principale dell'evento. Essa non deve essere estesa a persone diverse da quelle autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali.

Articolo 185

Fornitura di campioni di medicinali

1. Possono essere consegnati a titolo eccezionale campioni gratuiti di medicinali soltanto alle persone autorizzate a prescriverli e alle condizioni seguenti:

a) è consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per persona che lo prescrive;

b) ogni fornitura di campioni risponde ad una richiesta scritta, datata e firmata, da parte di persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

c) le persone autorizzate a fornire campioni gestiscono un sistema adeguato di controllo e di responsabilità;

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

e) ogni campione reca la dicitura «campione medicinale gratuito — vietata la vendita» o qualsiasi altra indicazione equivalente;

f) ogni campione è accompagnato da una copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto;

g) non possono essere forniti campioni di medicinali contenenti sostanze classificate come sostanze ***antibiotiche,*** psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali. **[Em. 296]**

2. In via eccezionale, possono essere consegnati campioni gratuiti di medicinali non soggetti a prescrizione medica anche a persone autorizzate a fornirli, alle condizioni di cui al paragrafo 1.

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

Articolo 186

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte degli Stati membri

1. Gli Stati membri assicurano mezzi adeguati ed efficaci per il controllo della pubblicità dei medicinali. ***Almeno per le pubblicità rivolte al pubblico,*** tali mezzi~~, che possono fondarsi~~ ***si fondano*** su un sistema di controllo preliminare~~,~~ ***e*** comprendono comunque disposizioni giuridiche in base alle quali le persone o organizzazioni che, in forza del diritto nazionale, hanno un interesse legittimo a vietare una pubblicità incompatibile con il presente capo possono adire le vie legali contro questa pubblicità oppure denunciarla all'autorità competente dello Stato membro affinché quest'ultima si pronunci in merito alla denuncia o promuova le opportune azioni giudiziarie. **[Em. 297]**

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

a) di ordinare la cessazione di una pubblicità ingannevole oppure di avviare le azioni giudiziarie appropriate per ordinare la cessazione di tale pubblicità; o

b) qualora la pubblicità ingannevole non sia stata ancora portata a conoscenza del pubblico, ma la sua diffusione sia imminente, di vietare tale pubblicità o di avviare le azioni giudiziarie appropriate per vietare tale pubblicità.

Gli Stati membri conferiscono agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri i poteri di cui al primo comma, lettere a) e b), anche in assenza di prova di perdite o danni effettivamente subiti oppure dell'intenzione o della negligenza dell'operatore pubblicitario.

3. Gli Stati membri prevedono che le misure di cui al paragrafo 2 possano essere prese nell'ambito di una procedura accelerata, con effetto provvisorio o con effetto definitivo.

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

4. Gli Stati membri possono conferire agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri il potere, al fine di impedire che continui a produrre effetti la pubblicità ingannevole la cui cessazione sia stata ordinata da una decisione definitiva:

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

b) di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

4 bis. Gli Stati membri istituiscono e tengono un registro nazionale per la trasparenza riguardante i trasferimenti di valore relativi alle attività pubblicitarie di cui agli articoli 175, 177, 180 e da 182 a 185, rivolte a persone autorizzate a prescrivere medicinali. La Commissione pubblica sul proprio sito web un elenco di tutti i registri nazionali. **[Em. 298]**

4 ter. I registri nazionali di cui al paragrafo 4 bis del presente articolo comprendono almeno le informazioni seguenti:

a) il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) il nome di una persona autorizzata a prescrivere medicinali;

c) il medicinale interessato;

d) il tipo di attività pubblicitaria di cui all'articolo 175, paragrafo 1, secondo comma, lettere da b) a g), e all'articolo 184;

e) il valore monetario. **[Em. 299]**

4 quater.
I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio utilizzano il registro nazionale per la trasparenza di cui al paragrafo 4 bis per presentare le informazioni di cui al paragrafo 4 ter in relazione a ciascuna persona autorizzata a prescrivere medicinali nello Stato membro in cui si svolge detta attività. **[Em. 300]**

5. I paragrafi da 1 a 4 ***quater*** non escludono il controllo volontario della pubblicità dei medicinali da parte di organismi di autoregolamentazione ~~e il ricorso ad essi qualora, oltre ai procedimenti giurisdizionali o amministrativi di cui al paragrafo 1, siano possibili procedimenti anche dinanzi a tali organismi~~. **[Em. 301]**

Articolo 187

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono, presso la propria impresa o soggetto senza scopo di lucro, un servizio scientifico incaricato dell'informazione in merito ai medicinali che detti titolari immettono in commercio.

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

a) tiene a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri o degli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali, o trasmette loro, un esemplare di ogni pubblicità diffusa dalla propria impresa o soggetto senza scopo di lucro, corredato di una scheda su cui figurano i destinatari, le modalità di diffusione e la data della prima diffusione;

b) assicura che la pubblicità dei medicinali da parte della propria impresa o soggetto senza scopo di lucro sia conforme alle prescrizioni del presente capo;

c) verifica che gli informatori scientifici alle dipendenze della propria impresa o soggetto senza scopo di lucro siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dall'articolo 182, paragrafi 2 e 3;

d) fornisce alle autorità competenti degli Stati membri o agli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali l'informazione e l'assistenza da essi richiesta nell'esercizio delle loro responsabilità;

d bis) riferisce le attività nei registri nazionali, come stabilito all'articolo 186, paragrafo 4 quater; **[Em. 302]**

e) assicura che le decisioni prese dalle autorità competenti degli Stati membri o dagli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali siano rispettate immediatamente e integralmente.

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

Capo XIV

Sorveglianza e controlli

Sezione 1

Sorveglianza

Articolo 188

Sistema di sorveglianza e ispezioni

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato, in cooperazione con l'Agenzia e, se del caso, con gli altri Stati membri, garantisce il rispetto delle norme di cui alla presente direttiva, in particolare i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161.

Ai fini del primo comma, l'autorità competente dello Stato membro dispone di un sistema di sorveglianza che comprende le misure seguenti:

a) ispezioni in loco con e, se del caso, senza preavviso;

b) ispezioni a distanza, ove giustificato;

c) misure di controllo della conformità;

d) il follow-up efficace delle misure di cui alle lettere a), b) e c).

2. Le autorità competenti dello Stato membro interessato e l'Agenzia si scambiano informazioni sulle ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), che sono programmate o sono state effettuate e cooperano al coordinamento di tali ispezioni.

3. L'autorità competente dello Stato membro provvede affinché le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, siano attuate dai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro:

a) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di medicinali situati nell'Unione o in paesi terzi, compresi, se del caso, i siti centrali o decentrati, nonché presso i locali o in relazione alle attività dei distributori all'ingrosso di medicinali situati nell'Unione;

b) con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei fabbricanti di sostanze attive situati nell'Unione o in paesi terzi, nonché presso i locali o in relazione alle attività di importatori o distributori di sostanze attive, situati nell'Unione.

4. Ai fini della determinazione dell'adeguata frequenza basata sul rischio di cui al paragrafo 3, lettera b), l'autorità competente dello Stato membro può:

a) basarsi sulle relazioni di ispezione di autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione;

b) considerare se il fabbricante della sostanza attiva abbia sede in un paese terzo incluso nell'elenco di cui all'articolo 159, paragrafo 2.

5. Qualora lo ritenga necessario, in particolare qualora vi siano motivi per sospettare un'inosservanza delle norme di cui alla presente direttiva, compresi i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, ***o sulla base di una valutazione del rischio,*** l'autorità competente dello Stato membro può chiedere che i suoi rappresentanti ufficiali attuino le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, presso i locali o in relazione alle attività di: **[Em. 303]**

a) fabbricanti o importatori di medicinali che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione oppure distributori all'ingrosso che presentano domanda per l'ottenimento di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso;

b) fabbricanti di sostanze attive che presentano domanda per la registrazione o siti di fabbricazione che presentano domanda per la registrazione in qualità di siti decentrati;

c) titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

d) distributori di medicinali o ***fabbricanti o distributori*** di sostanze attive situati in paesi terzi; **[Em. 304]**

e) fabbricanti di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio o in un paese terzo;

f) importatori di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel suo territorio;

g) broker di medicinali situati nel suo territorio.

5 bis. L'Agenzia elabora orientamenti sull'uso della banca dati dell'Unione. **[Em. 305]**

6. Le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, possono essere attuate anche su richiesta di un'autorità competente di uno Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia nell'Unione o nei paesi terzi o, se del caso, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine dallo Stato membro di effettuare prove su campioni.

7. Ciascuno Stato membro provvede affinché i rappresentanti ufficiali delle proprie autorità competenti abbiano il potere e l'obbligo di svolgere una o più delle attività seguenti:

a) ispezionare gli stabilimenti di fabbricazione o di commercializzazione dei fabbricanti di medicinali, di sostanze attive o di eccipienti, e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dell'esecuzione delle verifiche e dei controlli a norma dell'articolo 8;

b) prelevare campioni nel corso di un'ispezione o richiedere campioni nell'ambito delle misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, compresi i materiali di prova o i reagenti essenziali necessari per lo svolgimento di prove indipendenti da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;

c) ispezionare i locali, i registri, i documenti e il master file del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detto titolare di realizzare le attività di cui al capo IX.

8. Le ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), sono effettuate secondo i principi di cui all'articolo 190.

9. Dopo ogni ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato redige una relazione sulla conformità delle attività di fabbricazione ispezionate alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, a seconda dei casi.

10. L'autorità competente dello Stato membro i cui rappresentanti ufficiali effettuano ispezioni a norma dei paragrafi 3 e 5 condivide il progetto di relazione con il soggetto ispezionato.

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

12. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere a un fabbricante di un medicinale o di una sostanza attiva stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.

13. Entro 90 giorni dalla conclusione di un'ispezione effettuata in conformità dei paragrafi 3 e 5, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia al soggetto ispezionato un certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione o alle buone prassi di distribuzione se l'esito di tale ispezione mostra che il soggetto ispezionato rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161.

14. Se l'esito dell'ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3, 4 e 5 mostra che il soggetto ispezionato non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia una dichiarazione di non conformità.

15. L'autorità competente dello Stato membro inserisce i certificati di buone prassi di fabbricazione e di buone prassi di distribuzione da essa rilasciati nella pertinente banca dati dell'Unione gestita dall'Agenzia per conto dell'Unione. A norma dell'articolo 157, l'autorità competente degli Stati membri inserisce in tale banca dati anche le informazioni relative alla registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive e dei siti decentrati che svolgono attività decentrate di fabbricazione, compreso il collegamento della banca dati all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale.

16. Se dall'ispezione condotta conformemente al paragrafo 5 emerge che il soggetto ispezionato non rispetta gli obblighi di legge o i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 160 e 161, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 15.

17. Se dall'attività svolta conformemente al paragrafo 7, lettera c), emerge che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è conforme per quanto riguarda il sistema di farmacovigilanza come descritto nel master file del sistema di farmacovigilanza e nel capo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su tali carenze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tal caso lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione di conseguenza.

Se del caso lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive come stabilito all'articolo 206.

Articolo 189

Cooperazione in materia di ispezioni

1. Su richiesta di una o più autorità competenti, le ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5, possono essere effettuate da rappresentanti ufficiali di più di uno Stato membro, unitamente agli ispettori dell'Agenzia conformemente all'articolo 52, paragrafo 2, lettera a), del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] («ispezione congiunta»).

L'autorità competente dello Stato membro che riceve una richiesta di ispezione congiunta compie ogni ragionevole sforzo per accogliere tale richiesta e coordina e sostiene detta ispezione congiunta, nei casi in cui:

a) è dimostrato, oppure vi sono motivi ragionevoli per sospettare, che le attività svolte sul territorio dello Stato membro che riceve la richiesta comportino un rischio per la sicurezza e la qualità nello Stato membro dell'autorità competente che richiede l'ispezione congiunta;

b) le autorità competenti dello Stato membro che richiede l'ispezione congiunta richiedono competenze tecniche specialistiche disponibili nello Stato membro che riceve la richiesta di ispezione congiunta;

c) l'autorità competente dello Stato membro che riceve la richiesta concorda sull'esistenza di altri motivi ragionevoli per condurre un'ispezione congiunta, quali la formazione di ispettori o la condivisione di buone pratiche.

2. Le autorità competenti che partecipano a un'ispezione congiunta concludono un accordo prima dell'ispezione che definisca almeno quanto segue:

a) la portata e l'obiettivo dell'ispezione congiunta;

b) i ruoli degli ispettori partecipanti durante e dopo l'ispezione, compresa la designazione di un'autorità che guida l'ispezione;

c) i poteri e le responsabilità di ciascuna delle autorità competenti.

3. Le autorità competenti che partecipano all'ispezione congiunta si impegnano in tale accordo ad accettare congiuntamente i risultati dell'ispezione.

4. Qualora l'ispezione congiunta sia condotta in uno Stato membro, l'autorità competente che guida l'ispezione congiunta provvede affinché tale ispezione sia svolta conformemente alla legislazione nazionale dello Stato membro in cui è effettuata.

5. Gli Stati membri possono istituire programmi di ispezione congiunta per agevolare le ispezioni congiunte di routine. Gli Stati membri possono gestire tali programmi nel contesto di un accordo di cui ai paragrafi 2 e 3.

6. Un'autorità competente di uno Stato membro può chiedere a un'altra autorità competente di farsi carico di una delle ispezioni di cui all'articolo 188, paragrafi 3 e 5.

7. L'altra autorità competente dello Stato membro comunica all'autorità competente richiedente se accetta la richiesta di effettuare l'ispezione entro 10 giorni. Se accetta la richiesta, essa è responsabile, in quanto autorità competente, di effettuare le ispezioni a norma della presente sezione.

8. Ai fini del paragrafo 6, e quando la richiesta è accolta, l'autorità competente richiedente presenta tempestivamente le informazioni pertinenti necessarie per effettuare l'ispezione all'autorità competente dello Stato membro che ha accettato la richiesta.

Articolo 190

Orientamenti per le ispezioni

1. La Commissione può adottare atti di esecuzione che stabiliscono i principi applicabili:

a) al sistema di sorveglianza di cui all'articolo 188, paragrafo 1;

b) alle ispezioni congiunte di cui all'articolo 189, paragrafo 1;

c) allo scambio di informazioni e alla cooperazione nel coordinamento delle ispezioni nel contesto del sistema di sorveglianza tra gli Stati membri e l'Agenzia; e

d) alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione.

Gli atti di esecuzione di cui al primo comma sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 214, paragrafo 2.

2. Gli Stati membri, in cooperazione con l'Agenzia, definiscono la forma e il contenuto dell'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 142, paragrafo 1, e dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, della relazione di cui all'articolo 188, nonché dei certificati di buone prassi di fabbricazione e dei certificati di buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 188, paragrafo 13.

Sezione 2

Controlli

Articolo 191

Controlli sui medicinali

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, forniscano prove dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale o sui componenti, nonché dei controlli effettuati in una fase intermedia del processo di fabbricazione, in base ai metodi cui all'allegato I.

Articolo 192

Presentazione di resoconti di controllo per i medicinali immunologici

Per l'applicazione dell'articolo 191, gli Stati membri possono esigere che i fabbricanti di medicinali immunologici presentino ad un'autorità competente degli Stati membri una copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 153.

Articolo 193

Controllo dei lotti di medicinali specifici da parte degli Stati membri

1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della sanità pubblica, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

a) di vaccini vivi,

b) di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei lattanti o di altri gruppi a rischio,

c) di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica,

d) di medicinali immunologici nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che siano nuovi per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

sottoponga all'esame di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso o del medicinale prima della sua immissione in circolazione, a meno che l'autorità competente di un altro Stato membro abbia già esaminato il lotto in questione e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate. In tal caso, la dichiarazione di conformità rilasciata da un altro Stato membro è direttamente riconosciuta. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 30 giorni dal ricevimento dei campioni.

2. Qualora sia previsto, nell'interesse della sanità pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti dello Stato membro in questione 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 ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso o del medicinale, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro abbiano già esaminato il lotto in questione e l'abbiano dichiarato conforme alle specifiche approvate. ***In tal caso, la dichiarazione di conformità rilasciata da un altro Stato membro è riconosciuta.*** Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni. **[Em. 306]**

Articolo 194

Processi per la preparazione dei medicinali derivati ~~dal sangue o dal plasma umani~~***da sostanze di origine umana*** **[Em. 307]**

1. Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella ~~preparazione~~***produzione*** dei medicinali derivati ~~dal sangue o dal plasma umani~~***da sostanze di origine umana*** 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~~***rischi pertinenti per la salute umana, comprese le contaminazioni***. **[Em. 308]**

2. A tal fine, i fabbricanti notificano alle autorità competenti degli Stati membri ~~il metodo seguito per ridurre o eliminare i virus patogeni suscettibili di essere trasmessi dai medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani~~***i metodi seguiti per garantire la qualità e la sicurezza delle sostanze di origine umana, quali stabilite dal regolamento (UE) 2024/1938***. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 29 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti dello Stato membro possono sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato campioni del prodotto sfuso o del medicinale. **[Em. 309]**

Capo XV

Restrizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Articolo 195

Sospensione, revoca o variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione sospendono, revocano o variano un'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischi/benefici non sia favorevole, o che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è considerata assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

2. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione possono sospendere~~, revocare~~ o variare un'autorizzazione all'immissione in commercio qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia individuato un grave rischio per l'ambiente o la sanità pubblica e non lo abbia affrontato in modo sufficiente***, e qualora i rischi non possano essere attenuati con la concessione delle condizioni di cui all'articolo 44, paragrafo 1, primo comma, lettera h), o all'articolo 87, paragrafo 1, primo comma, lettera c), a seguito di una decisione di sospensione o modifica. Qualsiasi decisione di questo tipo tiene conto dei benefici clinici del medicinale e delle esigenze dei pazienti, compresi i trattamenti alternativi disponibili.*** **[Em. 310]**

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, revocata o variata anche qualora le informazioni presenti nella domanda a norma dell'articolo 6, degli articoli da 9 a 14 o degli allegati da I a V sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 90, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 44, 45 e 87 o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 191.

4. Il paragrafo 2 si applica anche qualora la fabbricazione del medicinale non sia conforme alle informazioni fornite ai sensi dell'allegato I o i controlli non siano effettuati secondo i metodi di controllo descritti all'allegato I.

5. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione sospendono o revocano un'autorizzazione all'immissione in commercio per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni quando sia venuta meno l'osservanza di una delle prescrizioni previste dall'articolo 143.

Articolo 196

Divieto di fornitura o ritiro di un medicinale dal mercato

1. Fatte salve le misure di cui all'articolo 195, le autorità competenti degli Stati membri e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione adottano tutte le opportune disposizioni affinché la fornitura del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal mercato, allorché si ritenga che sussista una delle seguenti circostanze:

a) il medicinale è nocivo;

b) il medicinale è privo di efficacia terapeutica;

c) il rapporto rischi/benefici non è favorevole;

d) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

e) non sono stati effettuati i controlli sul medicinale o sui suoi componenti né i controlli in una fase intermedia del processo di fabbricazione, oppure non è stata rispettata un'altra prescrizione o un altro obbligo inerente alla concessione dell'autorizzazione alla fabbricazione; o

f) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato un grave rischio per l'ambiente o per la sanità pubblica attraverso l'ambiente e non lo ha affrontato in misura sufficiente ***con la concessione delle condizioni di cui all'articolo 44, paragrafo 1, primo comma, lettera h), o all'articolo 87, paragrafo 1, primo comma, lettera c); qualsiasi decisione di questo tipo tiene conto anche dei benefici clinici del medicinale e delle esigenze dei pazienti, compresi i trattamenti alternativi disponibili***. **[Em. 311]**

2. L'autorità competente dello Stato membro o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione può limitare il divieto di vendita o il ritiro dal mercato unicamente ai lotti oggetto di contestazione.

3. Per un medicinale la cui fornitura è stata vietata o che è stato ritirato dal mercato a norma dei paragrafi 1 e 2, l'autorità competente dello Stato membro o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione può, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio, consentire la fornitura del medicinale a pazienti già in cura con lo stesso.

Articolo 197

Medicinali sospettati di essere falsificati e medicinali sospettati di presentare difetti di qualità

1. Gli Stati membri dispongono di un sistema inteso a impedire che i medicinali sospettati di essere pericolosi per la salute raggiungano i pazienti.

2. Il sistema di cui al paragrafo 1 comprende il ricevimento e la gestione delle segnalazioni di medicinali sospettati di essere falsificati e di medicinali sospettati di presentare difetti di qualità. Il sistema comprende anche i richiami di medicinali a opera dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o i ritiri di medicinali dal mercato disposti dalle autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, dalla Commissione presso tutti i soggetti della catena di approvvigionamento sia durante sia al di fuori del normale orario di lavoro. Il sistema rende inoltre possibile, se necessario con l'assistenza di operatori sanitari, il richiamo dei medicinali dai pazienti che hanno ricevuto tali prodotti.

3. Se si sospetta che il medicinale in questione rappresenti un grave rischio per la sanità pubblica, l'autorità competente dello Stato membro in cui tale prodotto è stato identificato per la prima volta trasmette senza indebito ritardo una notifica di allerta rapida a tutti gli Stati membri e a tutti i soggetti della catena di approvvigionamento nello Stato membro stesso. Qualora si ritenga che il medicinale in questione abbia già raggiunto i pazienti, entro 24 ore sono diramati d'urgenza comunicati pubblici per procedere al richiamo di tali medicinali dai pazienti. Tali comunicati contengono informazioni sufficienti sul difetto di qualità o sulla falsificazione sospettati e sui rischi connessi.

Articolo 198

Sospensione o revoca di un'autorizzazione alla fabbricazione

Oltre alle misure previste dall'articolo 196, le autorità competenti dello Stato membro possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione alla fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni in caso di inosservanza degli articoli 144, 147, 153 e 191.

Articolo 199

Rifiuto, sospensione o revoca entro i limiti della direttiva

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale può essere rifiutata, sospesa o revocata solamente per i motivi enunciati nella presente direttiva.

2. Le decisioni di sospensione della fabbricazione, o dell'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, di divieto di fornitura o di ritiro dal mercato di un medicinale possono essere prese solamente per i motivi indicati all'articolo 195, paragrafo 5, e all'articolo 196.

Capo XVI

Disposizioni generali

Articolo 200

Autorità competenti degli Stati membri

1. Gli Stati membri designano le autorità competenti responsabili dell'attuazione dei compiti di cui alla presente direttiva.

2. Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate per fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse***, comprese infrastrutture digitali adeguate,*** necessarie per svolgere le attività richieste dalla presente direttiva e dal [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto]. **[Em. 312]**

3. Le autorità competenti degli Stati membri cooperano tra loro, con l'Agenzia e con la Commissione nello svolgimento dei loro compiti a norma della presente direttiva e del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] al fine di garantirne la corretta applicazione e la dovuta attuazione. Le autorità competenti degli Stati membri si trasmettono reciprocamente tutte le informazioni necessarie.

4. L'autorità competente dello Stato membro può trattare i dati sanitari personali provenienti da fonti diverse dagli studi clinici***, compresi i dati del mondo reale,*** a sostegno dei propri compiti di sanità pubblica e, in particolare, della valutazione e del monitoraggio dei medicinali, al fine di migliorare la solidità della valutazione scientifica o verificare le dichiarazioni del richiedente o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. **[Em. 313]**

Il trattamento di dati personali a norma della presente direttiva è soggetto al regolamento (UE) 2016/679 e al regolamento (UE) 2018/1725, a seconda dei casi.

Articolo 201

Cooperazione con altre autorità

1. Nell'applicare la presente direttiva, gli Stati membri provvedono affinché le autorità competenti degli Stati membri consultino ***l'Agenzia e*** le autorità competenti istituite a norma del regolamento (UE) n. [regolamento sulle sostanze di origine umana] quando sorgono questioni riguardo allo status normativo di un medicinale in relazione al legame di quest'ultimo con le sostanze di origine umana di cui a tale regolamento. **[Em. 314]**

2. Nell'applicare la presente direttiva, gli Stati membri adottano le misure necessarie a garantire la cooperazione tra le autorità competenti in materia di medicinali e le autorità doganali.

2 bis. Al fine di migliorare la certezza normativa e la cooperazione intersettoriale, la Commissione organizza, se ritenuto necessario, riunioni congiunte tra l'Agenzia e gli organismi consultivi e di regolamentazione pertinenti istituiti nel quadro di altre normative dell'Unione per valutare, ai fini della presente direttiva, le tendenze e le questioni emergenti riguardo allo status normativo dei prodotti e per trovare un accordo su principi comuni in materia di status normativo. Le sintesi e le conclusioni di tali riunioni congiunte sono rese accessibili al pubblico, compresi i pareri e le conclusioni di ciascuno dei rispettivi organismi. **[Em. 315]**

Articolo 202

Scambio di informazioni tra gli Stati membri sulle autorizzazioni alla fabbricazione o alla distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché le autorità competenti degli Stati membri interessati si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle prescrizioni previste per le autorizzazioni di cui agli articoli 142 e 163, per i certificati di cui all'articolo 188, paragrafo 13, o per le autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Su richiesta motivata, gli Stati membri inviano la relazione prevista dall'articolo 188 in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'Agenzia.

3. Le conclusioni raggiunte a norma dell'articolo 188, paragrafi 13 o 14, sono valide in tutta l'Unione.

4. In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di sanità pubblica uno Stato membro non può accettare le conclusioni di un'ispezione di cui all'articolo 188, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'Agenzia. L'Agenzia informa gli Stati membri interessati.

5. Quando è informata di tali divergenze di pareri, la Commissione, sentiti gli Stati membri interessati, può chiedere all'ispettore che ha proceduto alla prima ispezione di effettuare una nuova ispezione; l'ispettore può essere accompagnato da altri due ispettori di Stati membri estranei alla divergenza di pareri.

Articolo 203

Informazioni sul divieto di fornitura o su altri provvedimenti relativi a un'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Ogni Stato membro adotta tutte le misure appropriate affinché le decisioni di rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di annullamento di decisioni di rifiuto o di revoca, di divieto di fornitura, di ritiro dal mercato e le relative motivazioni siano portate a conoscenza dell'Agenzia senza indebito ritardo.

2. Oltre alla notifica effettuata a norma dell'articolo 116 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto], il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara senza indebito ritardo se tale azione notificata si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua la notifica a norma del paragrafo 2 anche nei casi in cui l'azione è intrapresa in un paese terzo e nei casi in cui tale azione si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica altresì all'Agenzia se l'azione di cui al paragrafo 2 o 3 si fonda su uno dei motivi di cui all'articolo 195 o all'articolo 196, paragrafo 1.

5. L'Agenzia trasmette senza indebito ritardo le notifiche ricevute ai sensi del paragrafo 4 a tutti gli Stati membri.

6. Gli Stati membri assicurano che siano comunicate senza indebito ritardo all'Organizzazione mondiale della sanità, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate in merito alle azioni di cui ai paragrafi 1 e 2 che possono incidere sulla tutela della sanità pubblica in paesi terzi.

7. Ogni anno l'Agenzia pubblica un elenco dei medicinali per i quali sono state rifiutate, revocate o sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione, la cui fornitura è stata vietata o che sono stati ritirati dal mercato, specificando i motivi di tali provvedimenti.

Articolo 204

Notifica delle decisioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva sono motivate in modo preciso.

2. Le decisioni in questione sono notificate alle parti interessate con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

3. Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese accessibili al pubblico.

Articolo 205

Autorizzazione di un medicinale per motivi di sanità pubblica

1. In assenza di autorizzazione all'immissione in commercio o di domanda pendente per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro ai sensi del capo III, uno Stato membro può, per validi motivi di sanità pubblica, autorizzare l'immissione in commercio del medicinale in questione.

2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che le prescrizioni della presente direttiva, in particolare quelle previste nei capi IV, VI, IX, XIII e XIV, e all'articolo 206 siano rispettate. Gli Stati membri possono decidere che l'articolo 74, paragrafi da 1 a 3, non si applichi ai medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1.

3. Prima di rilasciare tale autorizzazione all'immissione in commercio, uno Stato membro:

a) notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro in cui il medicinale interessato è autorizzato la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il medicinale in questione;

b) può chiedere all'autorità competente del suddetto Stato membro di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 43, paragrafo 5, e dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione. In caso di richiesta in tal senso, l'autorità competente di detto Stato membro fornisce, entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta, una copia della relazione di valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

4. La Commissione stabilisce un registro, pubblicamente disponibile, dei medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1. Gli Stati membri notificano alla Commissione se un medicinale è autorizzato o ha cessato di esserlo ai sensi del paragrafo 1, includendo il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La Commissione modifica il registro dei medicinali conseguentemente e lo rende disponibile nel suo sito web.

Articolo 206

Sanzioni

1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili in caso di violazione delle disposizioni nazionali adottate in attuazione della presente direttiva e adottano tutte le misure necessarie per assicurarne l'applicazione. Le sanzioni devono essere effettive, proporzionate e dissuasive. Gli Stati membri notificano tali norme e misure alla Commissione, senza ritardo, e provvedono poi a dare tempestivamente notifica delle eventuali modifiche successive.

Le sanzioni non sono inferiori a quelle applicabili alle violazioni del diritto nazionale aventi analoga natura e importanza.

1 bis. Nel determinare il tipo e il livello delle sanzioni da applicare in caso di violazione, le autorità competenti degli Stati membri tengono debitamente conto di tutte le circostanze pertinenti della specifica violazione e di quanto segue:

a) la natura, la gravità e l'entità della violazione;

b) il fatto che la violazione sia stata commessa una sola volta o ripetutamente;

c) se del caso, il carattere doloso o colposo della violazione;

d) eventuali azioni intraprese dalla parte che ha commesso la violazione per attenuare il danno causato o porvi rimedio;

e) il livello di cooperazione con le autorità competenti, al fine di porre rimedio alla violazione e attenuarne i possibili effetti negativi. **[Em. 316]**

2. Le norme di cui al paragrafo 1, primo comma, si applicano, in particolare, ai casi seguenti:

a) fabbricazione, distribuzione, brokeraggio, importazione ed esportazione di medicinali falsificati, nonché vendita a distanza al pubblico di medicinali falsificati;

b) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sulla fabbricazione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive;

c) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sull'uso di eccipienti;

d) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di farmacovigilanza;

e) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di pubblicità.

e bis) l'inosservanza degli obblighi di cui all'articolo 58 bis comporta l'imposizione di sanzioni pecuniarie effettive, proporzionate e dissuasive. **[Em. 317]**

3. Se del caso, le sanzioni tengono conto del rischio per la sanità pubblica rappresentato dalla falsificazione di medicinali.

Articolo 207

Raccolta ***e gestione*** di medicinali inutilizzati o scaduti **[Em. 318]**

Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili idonei sistemi di raccolta ***e di gestione*** per i medicinali inutilizzati o scaduti ***e affinché i medicinali raccolti siano gestiti correttamente senza fuoriuscite nell'ambiente tecnicamente evitabili***. **[Em. 319]**

1 bis. Entro... [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri elaborano piani nazionali comprendenti misure atte a:

a) monitorare i tassi di smaltimento corretto e scorretto dei medicinali inutilizzati e scaduti;

b) informare il pubblico dei rischi ambientali associati allo smaltimento scorretto dei medicinali, in particolare di quelli contenenti le sostanze di cui all'articolo 22, paragrafo 2;

c) informare gli operatori sanitari in merito ai rischi ambientali associati allo smaltimento scorretto dei medicinali inutilizzati o scaduti, in particolare di quelli contenenti le sostanze di cui all'articolo 22, paragrafo 2;

d) aumentare i tassi di smaltimento corretto dei medicinali inutilizzati o scaduti; e

e) designare i soggetti pubblici o privati, o entrambi, responsabili dei sistemi di raccolta di cui al paragrafo 1. **[Em. 320]**

1 ter. Gli Stati membri trasmettono i piani nazionali alla Commissione. **[Em. 321]**

Articolo 208

Dichiarazione di interessi

1. Al fine di assicurare l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri garantiscono che il personale delle rispettive autorità competenti responsabile del rilascio delle autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti che intervengono nell'autorizzazione e nella sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o di altro tipo ***diretto o indiretto*** nell'industria farmaceutica che possa incidere sulla loro imparzialità ***e indipendenza***. Dette persone compilano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari ***e la aggiornano annualmente e ogniqualvolta necessario***. ***La dichiarazione è messa a disposizione su richiesta.*** **[Em. 322]**

2. Gli Stati membri assicurano inoltre che l'autorità competente renda disponibile al pubblico il suo regolamento interno e quello dei suoi comitati***, compresi i loro gruppi di lavoro e gruppi di esperti***, gli ordini del giorno e i verbali delle sue riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate, dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza. **[Em. 323]**

Capo XVII

Disposizioni specifiche relative a Cipro, Irlanda, Malta e Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord

Articolo 209

Disposizioni pertinenti per il Regno Unito in relazione all'Irlanda del Nord

1. In deroga all'articolo 5, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono autorizzare temporaneamente la fornitura ai pazienti nell'Irlanda del Nord di medicinali appartenenti alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2, del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) per il medicinale in questione è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'autorità competente del Regno Unito per parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord;

b) il medicinale in questione è reso disponibile solo per i pazienti o i consumatori finali nel territorio dell'Irlanda del Nord e non è reso disponibile in nessuno Stato membro.

La validità massima dell'autorizzazione temporanea è di sei mesi.

Nonostante la validità specificata, l'autorizzazione temporanea cessa di essere valida se è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in questione conformemente all'articolo 13 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] o se tale autorizzazione all'immissione in commercio è stata rifiutata a norma dello stesso articolo.

2. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate dalle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord:

a) a richiedenti stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord;

b) ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, secondo la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate prima del 20 aprile 2022 ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

3. In deroga all'articolo 33, paragrafi 1, 3 e 4, e all'articolo 35, paragrafo 1, se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata in uno o più Stati membri e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord o se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord per un medicinale che è già stato esaminato o autorizzato in uno Stato membro, la domanda concernente il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non deve essere presentata conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord è rilasciata dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al diritto dell'Unione e tale conformità con il diritto dell'Unione è garantita durante il periodo di validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) i medicinali autorizzati dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord sono resi disponibili ai pazienti o ai consumatori finali solo nel territorio dell'Irlanda del Nord e non sono resi disponibili in nessuno Stato membro.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per il quale è stata già rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, prima del 20 aprile 2022 è autorizzato a ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord dalla procedura di mutuo riconoscimento o dalla procedura decentrata e a presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale alle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al paragrafo 1.

5. Per quanto riguarda le prove di controllo di qualità di cui all'articolo 8 effettuate in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord concernenti medicinali inclusi nell'elenco di cui all'articolo 211, paragrafo 9, diversi da quelli autorizzati dalla Commissione, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono ritenere che sussista un caso giustificato ai sensi dell'articolo 8, lettera b), senza effettuare una valutazione caso per caso, a condizione che:

a) ciascun lotto dei medicinali in questione sia rilasciato da una persona qualificata in un sito dell'Unione o dell'Irlanda del Nord o da una persona qualificata in un sito in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153;

b) lo stabilimento indicato dal terzo che conduce le prove di controllo di qualità sia supervisionato dall'autorità competente del Regno Unito, anche mediante l'esecuzione di controlli in loco;

c) laddove il rilascio dei lotti sia effettuato da una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dichiari di non disporre di una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

6. In deroga all'articolo 142, paragrafo 1, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord autorizzano l'importazione di medicinali da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da parte di titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, che non sono in possesso di una pertinente autorizzazione alla fabbricazione, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) i medicinali sono stati sottoposti alle prove di controllo di qualità nell'Unione, come previsto dall'articolo 153, paragrafo 3, oppure in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 8, lettera b);

b) il rilascio di lotti di medicinali è stato effettuato da una persona qualificata nell'Unione conformemente all'articolo 153, paragrafo 1, oppure, per i medicinali autorizzati dal Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione è stata rilasciata, conformemente al diritto dell'Unione, dall'autorità competente di uno Stato membro o dalla Commissione o, per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio nell'Irlanda del Nord, dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;

d) i medicinali sono resi disponibili solo per i pazienti o i consumatori finali nello Stato membro in cui sono importati i medicinali o, se importati nell'Irlanda del Nord, sono resi disponibili solo ai pazienti o ai consumatori finali nell'Irlanda del Nord;

e) i medicinali recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

7. Per i lotti di medicinali che sono esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da uno Stato membro e successivamente importati nell'Irlanda del Nord, i controlli all'importazione di cui all'articolo 153, paragrafo 1, primo e secondo comma, non sono richiesti a condizione che tali lotti siano stati sottoposti ai controlli in questione in uno Stato membro prima di essere esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord e a condizione che siano accompagnati dai resoconti di controllo di cui all'articolo 153, paragrafo 1, terzo comma.

8. Qualora l'autorizzazione alla fabbricazione sia rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 151, paragrafo 1, può risiedere e svolgere la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dispone già di una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

9. In deroga all'articolo 99, paragrafo 5, se l'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 99, paragrafo 4, lettera a), può risiedere e svolgere la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone già di una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

10. Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord pubblicano sul loro sito web un elenco dei medicinali ai quali hanno applicato o intendono applicare le deroghe di cui al presente articolo e garantiscono che l'elenco sia aggiornato e gestito in modo indipendente, almeno su base semestrale.

Articolo 210

Funzioni normative svolte nel Regno Unito

1. La Commissione monitora continuamente gli sviluppi nel Regno Unito che potrebbero incidere sul livello di protezione concernente le funzioni normative di cui all'articolo 99, paragrafo 4, all'articolo 151, paragrafo 3, all'articolo 211, paragrafi 1, 2, 5 e 6, all'articolo 209, paragrafi 6 e 7, svolte in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord tenendo conto, in particolare, degli elementi seguenti:

a) le norme che disciplinano il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il rilascio delle autorizzazioni alla fabbricazione, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, le persone qualificate e i relativi obblighi, le prove di controllo di qualità, il rilascio dei lotti e la farmacovigilanza come stabilito nel diritto del Regno Unito;

b) se le autorità competenti del Regno Unito garantiscono l'effettiva esecuzione nel loro territorio delle norme di cui alla lettera a), mediante, tra l'altro, ispezioni e audit nei confronti dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dei titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione e dei distributori all'ingrosso situati nei loro territori e controlli in loco presso i loro locali per quanto riguarda l'esercizio delle funzioni normative di cui alla lettera a).

2. Se la Commissione ritiene che il livello di tutela della sanità pubblica garantito dal Regno Unito mediante le norme che disciplinano la produzione, la distribuzione e l'utilizzo dei medicinali e l'effettiva applicazione di tali norme non sia più sostanzialmente equivalente a quello garantito all'interno dell'Unione o se la Commissione non dispone di informazioni sufficienti tali da consentirle di stabilire se un livello di tutela della sanità pubblica sostanzialmente equivalente sia garantito dal Regno Unito, la Commissione informa il Regno Unito tramite una notifica scritta di tale constatazione e delle relative ragioni dettagliate.

Per un periodo di sei mesi a decorrere dalla notifica scritta effettuata a norma del primo comma, la Commissione avvia consultazioni con il Regno Unito al fine di porre rimedio alla situazione che ha dato origine a tale notifica scritta. In casi giustificati la Commissione può prorogare tale periodo di tre mesi.

3. Se non si è posto rimedio alla situazione che ha dato origine alla notifica scritta effettuata a norma del paragrafo 2, primo comma, entro il termine di cui al paragrafo 2, secondo comma, alla Commissione è conferito il potere di adottare un atto delegato che modifichi o integri le disposizioni, tra quelle di cui al paragrafo 1, la cui applicazione è sospesa.

4. Qualora sia stato adottato un atto delegato a norma del paragrafo 3, le disposizioni di cui alla frase introduttiva del paragrafo 1 specificate nell'atto delegato cessano di applicarsi il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato.

5. Qualora sia stato posto rimedio alla situazione che ha dato origine all'adozione dell'atto delegato a norma del paragrafo 3, la Commissione adotta un atto delegato che specifica le disposizioni sospese che si applicano nuovamente. In tal caso, le disposizioni specificate nell'atto delegato adottato a norma del presente paragrafo si applicano nuovamente il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato di cui al presente paragrafo.

Articolo 211

Disposizioni pertinenti per Cipro, Irlanda e Malta e applicabili fino al 31 dicembre 2024

1. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate ai sensi della procedura di mutuo riconoscimento o della procedura decentrata di cui al capo III, sezioni 3 e 4, a favore di titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

Fino al 31 dicembre 2024, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta possono prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate prima del 20 aprile 2022 ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate o prorogate dalle autorità competenti di Cipro, Irlanda o Malta conformemente al primo e secondo comma cessano di essere valide al più tardi il 31 dicembre 2026.

2. Per quanto riguarda le prove di controllo di qualità di cui all'articolo 8 effettuate in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord concernenti medicinali inclusi nell'elenco di cui al paragrafo 9, diversi da quelli autorizzati dalla Commissione, e, fino al 31 dicembre 2024, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta possono ritenere che sussista un caso giustificato ai sensi dell'articolo 8, lettera b), senza effettuare una valutazione caso per caso, a condizione che:

a) ciascun lotto dei medicinali in questione sia rilasciato da una persona qualificata in un sito dell'Unione o dell'Irlanda del Nord o da una persona qualificata in un sito in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

b) lo stabilimento indicato dal terzo che conduce le prove di controllo di qualità sia supervisionato dall'autorità competente del Regno Unito, anche mediante l'esecuzione di controlli in loco;

c) laddove il rilascio dei lotti sia effettuato da una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dichiari di non disporre di una persona qualificata che risieda e svolga la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

3. In deroga all'articolo 142, paragrafo 1, le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta autorizzano l'importazione di medicinali da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da parte di titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 163, paragrafo 1, che non sono in possesso di una pertinente autorizzazione alla fabbricazione, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) i medicinali sono stati sottoposti alle prove di controllo di qualità nell'Unione, come previsto dall'articolo 153, paragrafo 3, oppure in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 8, lettera b);

b) il rilascio di lotti di medicinali è stato effettuato da una persona qualificata nell'Unione conformemente all'articolo 153, paragrafo 1, oppure, per i medicinali autorizzati dalle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 153, paragrafo 1;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione è stata rilasciata, conformemente al diritto dell'Unione, dall'autorità competente di uno Stato membro o dalla Commissione o, per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio nell'Irlanda del Nord, dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;

d) i medicinali sono resi disponibili solo per i pazienti o i consumatori finali nello Stato membro in cui sono importati i medicinali o, se importati nell'Irlanda del Nord, sono resi disponibili solo ai pazienti o ai consumatori finali nell'Irlanda del Nord;

e) i medicinali recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 67.

L'articolo 166, paragrafo 1, lettera b), non si applica alle importazioni che soddisfano le condizioni previste nel primo comma.

4. Per i lotti di medicinali che sono esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da uno Stato membro e successivamente importati fino al 31 dicembre 2024 a Cipro, in Irlanda o a Malta, i controlli all'importazione di cui all'articolo 153, paragrafo 1, primo e secondo comma, non sono richiesti a condizione che tali lotti siano stati sottoposti ai controlli in questione in uno Stato membro prima di essere esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord e a condizione che siano accompagnati dai resoconti di controllo di cui all'articolo 153, paragrafo 1, terzo comma.

5. In deroga all'articolo 205, paragrafo 1, fino al 31 dicembre 2024, in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di una domanda pendente di autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti di Cipro e di Malta possono autorizzare, per validi motivi di sanità pubblica, l'immissione nel loro mercato nazionale di un medicinale autorizzato in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

Le autorità competenti di Cipro e di Malta possono inoltre mantenere in vigore o, fino al 31 dicembre 2024, prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma dell'articolo 205, paragrafo 1, prima del 20 aprile 2022 e che consentono l'immissione nei loro mercati nazionali di medicinali autorizzati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

Le autorizzazioni rilasciate, prorogate o mantenute in vigore a norma del primo o del secondo comma non sono valide dopo il 31 dicembre 2026.

6. In deroga all'articolo 56, paragrafo 4, le autorità competenti di Malta e Cipro possono rilasciare le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui al paragrafo 5 ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

7. Se le autorità competenti di Cipro o di Malta rilasciano o prorogano un'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 5, esse garantiscono la conformità alle prescrizioni della presente direttiva.

8. Prima di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del paragrafo 5, le autorità competenti di Cipro o di Malta:

a) notificano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio o di prorogare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dei paragrafi da 5 a 8 per quanto riguarda il medicinale in questione;

b) possono chiedere all'autorità competente del Regno Unito di trasmettere le pertinenti informazioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

9. Le autorità competenti di Cipro, Irlanda e Malta pubblicano sul loro sito web un elenco dei medicinali ai quali hanno applicato o intendono applicare le deroghe di cui al presente articolo e garantiscono che l'elenco sia aggiornato e gestito in modo indipendente, almeno su base semestrale.

Articolo 212

Deroghe per i medicinali immessi in commercio a Cipro, in Irlanda, a Malta o in Irlanda del Nord

Le deroghe di cui all'articolo 211, paragrafi 1 e 6, all'articolo 8, all'articolo 209, paragrafi 6 e 7, all'articolo 153, paragrafo 3, all'articolo 99, paragrafo 4, e all'articolo 211, paragrafo 5, non pregiudicano gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali immessi in commercio a Cipro, in Irlanda, a Malta o in Irlanda del Nord stabiliti dalla presente direttiva.

Capo XVIII

Disposizioni finali

Articolo 213

Modifica degli allegati

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 215 riguardo alla modifica degli allegati da I e VI allo scopo di adeguarli al progresso scientifico e tecnico o riguardo alla modifica dell'articolo 22 per quanto concerne le prescrizioni per le valutazioni del rischio ambientale di cui ai paragrafi 2, 3, 4 e 6 di tale articolo.

Articolo 214

Comitato permanente per i medicinali per uso umano

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano. Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

3. Se il parere del comitato deve essere ottenuto tramite procedura scritta ed è fatto riferimento al presente paragrafo, tale procedura si conclude senza esito solo qualora, entro il termine per la presentazione del parere, il presidente del comitato lo decida.

4. Il regolamento interno del comitato permanente per i medicinali ~~è reso~~***, gli elenchi dei soggetti partecipanti alle sue riunioni, gli ordini del giorno e i verbali delle sue riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate e, se del caso, i dettagli delle votazioni e le motivazioni di voto, compresi i pareri di minoranza, sono resi*** pubblicamente ~~disponibile~~***disponibili***. **[Em. 324]**

5. Il comitato permanente per i medicinali per uso umano garantisce che il suo regolamento interno sia adattato alla necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti e tiene conto dei compiti assegnati a detto comitato ai sensi del capo III e della procedura di cui all'articolo 42.

Articolo 215

Esercizio della delega

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 4, paragrafo 2, all'articolo 24, paragrafo 5, all'articolo 25, paragrafo 9, all'articolo 26, paragrafo 3, all'articolo 27, paragrafo 3, all'articolo 28, paragrafi 2 e 3, all'articolo 63, paragrafo 5, all'articolo 65, paragrafo 2, all'articolo 67, paragrafo 2, all'articolo 88, paragrafo 1, all'articolo 92, paragrafo 4, all'articolo 126, paragrafo 1, all'articolo 150, paragrafo 3, all'articolo 153, paragrafo 4, all'articolo 161, all'articolo 210, paragrafo 4, e all'articolo 213 è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal [OP inserire la data di entrata in vigore della presente direttiva]. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 210, paragrafi 3 e 5, è conferito alla Commissione per un periodo indeterminato a decorrere dal [OP: inserire la data = data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La delega di potere di cui all'articolo 4, paragrafo 2, all'articolo 24, paragrafo 5, all'articolo 25, paragrafo 9, all'articolo 26, paragrafo 3, all'articolo 27, paragrafo 3, all'articolo 28, paragrafi 2 e 3, all'articolo 63, paragrafo 5, all'articolo 65, paragrafo 2, all'articolo 67, paragrafo 2, all'articolo 88, paragrafo 1, all'articolo 92, paragrafo 4, all'articolo 126, paragrafo 1, all'articolo 150, paragrafo 3, all'articolo 153, paragrafo 4, all'articolo 161, all'articolo 210, paragrafo 4, e all'articolo 213 può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale «Legiferare meglio» del 13 aprile 2016.

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

6. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, dell'articolo 24, paragrafo 5, dell'articolo 26, paragrafo 3, dell'articolo 27, paragrafo 3, dell'articolo 28, paragrafi 2 e 3, dell'articolo 63, paragrafo 5, dell'articolo 65, paragrafo 2, dell'articolo 67, paragrafo 2, dell'articolo 88, paragrafo 1, dell'articolo 92, paragrafo 4, dell'articolo 126, paragrafo 1, dell'articolo 150, paragrafo 3, dell'articolo 153, paragrafo 4, dell'articolo 161, dell'articolo 210, paragrafo 4, e dell'articolo 213 entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

Articolo 216

Relazione

Entro il [OP: inserire la data = 10 anni dopo 18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione della presente direttiva, comprensiva di una valutazione del conseguimento dei suoi obiettivi e delle risorse necessarie per attuarla***, anche per quando riguarda il quadro riveduto dei periodi di protezione normativa dei dati***.* **[Em. 325]**

1 bis. Entro il [due anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione in cui valuta l'adeguatezza del quadro dei prodotti omeopatici, in particolare aspetti di salute pubblica e di protezione dei pazienti. Se del caso, la relazione è corredata di una proposta legislativa. **[Em. 326]**

Articolo 216 bis

Promuovere la ricerca sui medicinali e la loro innovazione e produzione nell'Unione

1. La Commissione stabilisce una strategia riguardante la promozione della ricerca sui medicinali e della loro innovazione e produzione nell'Unione, basata sui risultati pubblicati nella relazione di cui al paragrafo 2. Gli Stati membri sono incoraggiati a partecipare a detta strategia.

2. Entro il … [due anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] la Commissione presenta una valutazione d'impatto che esamina le potenziali misure da attuare a livello dell'Unione e degli Stati membri per promuovere la ricerca sui medicinali critici e la loro innovazione e produzione nell'Unione. Tale relazione valuta l'effetto di misure quali:

a) il finanziamento e gli incentivi di spinta e attrazione per promuovere la ricerca e l'innovazione nell'Unione, compresi i finanziamenti pubblici e privati per la ricerca e l'innovazione preclinica e clinica;

b) i partenariati pubblico-privato nel settore della ricerca e dell'innovazione;

c) il sostegno normativo per gli enti pubblici di ricerca e innovazione;

d) gli incentivi per la produzione di medicinali critici all'interno dell'Unione.

Le misure proposte sono in linea con lo sviluppo dell'autonomia strategica dell'Unione per quanto riguarda i medicinali. **[Em. 327]**

Articolo 217

Abrogazioni

1. La direttiva 2001/83/CE è abrogata a decorrere dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

2. La direttiva 2009/35/CE è abrogata a decorrere dal [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. I riferimenti alle direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE abrogate si intendono fatti alla presente direttiva. I riferimenti alla direttiva abrogata 2001/83/CE sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato VIII.

Articolo 218

Disposizioni transitorie

1. Le procedure relative alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali convalidate a norma dell'articolo 19 della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate conformemente all'articolo 29.

2. Le procedure avviate sulla base degli articoli 29, 30, 31 e 107 decies della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate conformemente a seconda dei casi, agli articoli da 32 a 34 o all'articolo 107 duodecies di detta direttiva come applicabile al [OP: inserire la data = il giorno precedente la scadenza dei 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La presente direttiva si applica anche ai medicinali autorizzati conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

La presente direttiva si applica anche alle registrazioni di medicinali omeopatici e di medicinali tradizionali di origine vegetale effettuate conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

4. In deroga al capo VI, i medicinali immessi in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] possono continuare a essere messi a disposizione sul mercato fino al [OP: inserire la data = cinque anni dopo 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva], a condizione che siano conformi alle disposizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo di cui al titolo V della direttiva 2001/83/CE applicabile al [OP: inserire la data corrispondente = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

5. In deroga all'articolo 81, i medicinali di riferimento per i quali la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] sono soggetti alle disposizioni relative ai periodi di protezione dei dati di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE applicabile al [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva] fino al [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

6. In deroga al paragrafo 3, gli obblighi di comunicazione di cui all'articolo 57 non si applicano ai medicinali autorizzati a norma della direttiva 2001/83/CE prima del [OP: inserire la data = 18 mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva].

Articolo 219

Recepimento

1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni.

2. Le disposizioni adottate dagli Stati membri contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di tale riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Esse recano altresì l'indicazione che, nelle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative in vigore, i riferimenti alle direttive abrogate dalla presente direttiva si intendono fatti a quest'ultima. Le modalità del riferimento e la formulazione dell'indicazione sono stabilite dagli Stati membri.

3. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni principali di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 220

Entrata in vigore

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

Articolo 221

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a …, il

Per il Parlamento europeo	*Per il Consiglio*
La presidente	*Il presidente*

Allegato I

INFORMAZIONI INDICATE NELLA DOMANDA

(1) Nome o ragione sociale e indirizzo permanente del richiedente e, se del caso, del fabbricante;

(2) denominazione del medicinale;

(3) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, comprendente la menzione della sua denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, se esistente, oppure la menzione della pertinente denominazione chimica;

(4) una valutazione del rischio ambientale conformemente alle prescrizioni di cui agli articoli 22 e 23;

(5) per i medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti, una valutazione del rischio ambientale che individui e caratterizzi i possibili pericoli per la salute umana, gli animali e l'ambiente. La valutazione deve essere effettuata conformemente agli elementi descritti all'articolo 8 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e alle prescrizioni di cui all'allegato II della presente direttiva, sulla base dei principi di cui all'allegato II della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([1]), tenendo conto delle specificità dei medicinali;

(6) descrizione del modo di fabbricazione;

(7) indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;

(8) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e periodo di validità previsto;

(9) i motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale presenta per l'ambiente;

(10) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

(11) una conferma scritta che il fabbricante del medicinale ha verificato il rispetto, da parte del fabbricante della sostanza attiva, dei principi delle buone prassi di fabbricazione eseguendo audit, conformemente all'articolo 160. La conferma scritta deve contenere un riferimento alla data dell'audit e una dichiarazione secondo cui l'esito dello stesso conferma che la fabbricazione è conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione;

(12) risultati:

a) delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche),

b) delle prove non cliniche (tossicologiche e farmacologiche),

c) delle sperimentazioni cliniche;

(13) se pertinente, evidenze provenienti da altre fonti di dati clinici (studi clinici non interventistici, registri);

([1]) Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).

(14) una sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente che comprenda gli elementi seguenti:

a) prova del fatto che il richiedente dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;

b) Stati membri nei quali la persona qualificata risiede e esercita le sue funzioni;

c) i dati di contatto della persona qualificata;

d) una dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel capo VI;

e) un riferimento al luogo in cui è conservato il master file del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione;

(15) il piano di gestione del rischio con la descrizione del sistema di gestione del rischio che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, corredato di una sua sintesi;

(16) una dichiarazione che certifica che le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nel regolamento (UE) n. 536/2014;

(17) un riassunto delle caratteristiche del prodotto conforme all'articolo 62, un modello del confezionamento secondario, con le indicazioni di cui all'allegato IV, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 66, nonché un foglietto illustrativo conforme all'articolo 64;

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

(19) copie dei documenti seguenti:

a) ogni autorizzazione all'immissione in commercio ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo per il medicinale di cui trattasi, una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nei rapporti sulle sospette reazioni avverse, unitamente all'elenco degli Stati membri dove è in corso l'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a norma della presente direttiva;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente conformemente all'articolo 62 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 43 e il foglietto illustrativo proposto conformemente all'articolo 64 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 76;

c) dettagli concernenti eventuali decisioni di rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nell'Unione o in un paese terzo, con relative motivazioni;

(20) una copia dell'eventuale qualifica di medicinale orfano quale definita all'articolo 63 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] per il medicinale in questione, corredata di una copia del pertinente parere dell'Agenzia;

(21) se riguarda un medicinale antimicrobico, la domanda deve contenere anche:

a) un piano di ***accesso e*** stewardship antimicrobica che indichi in particolare: **[Em. 328]**

i) le informazioni sulle misure di attenuazione del rischio volte a limitare lo sviluppo della resistenza antimicrobica in relazione all'uso, alla prescrizione e alla somministrazione del medicinale;

ii) in che modo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende monitorare e segnalare all'autorità competente la resistenza al medicinale antimicrobico;

ii bis) informazioni sulle misure per una strategia di promozione dell'accesso, compresa la capacità della catena di produzione proposta; **[Em. 329]**

ii ter) informazioni sulle misure volte a garantire che le approvazioni per l'immissione in commercio per i principali territori siano ricevute tempestivamente; e **[Em. 330]**

ii quater) informazioni sulle misure volte a monitorare l'efficacia della stewardship e dell'accesso. **[Em. 331]**

b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 58;

c) informazioni particolareggiate sulle dimensioni della confezione che corrispondono alla posologia e alla durata abituali del trattamento;

(22) una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un generatore di radionuclidi, oltre a quanto richiesto agli articoli 6 e 9, deve contenere anche:

a) una descrizione generale del sistema con una descrizione dettagliata dei componenti dello stesso in grado di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del nuclide discendente; e

b) le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluato o del sublimato;

(23) certificati di buone prassi di fabbricazione.

Allegato II

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

INDICE

Introduzione e principi generali

Parte I: Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Modulo 1: Informazioni amministrative

1.1. Indice

1.2. Modulo di domanda

1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.3. Esemplari e campioni

1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri

1.4. Informazioni riguardanti gli esperti

1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande

1.6. Valutazione del rischio ambientale

2. Modulo 2: Riassunti

2.1. Indice generale

2.2. Introduzione

2.3. Riassunto generale relativo alla qualità

2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica

2.5. Rassegna relativa alla parte clinica

2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica

2.7. Riassunto relativo alla parte clinica

3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche

3.1. Formato e presentazione

3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali

3.2.1. Sostanza/e attiva/e

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

3.2.1.6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

3.2.2. Medicinale finito

3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito

3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito
3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento
3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito
3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito
4. Modulo 4: Relazioni non cliniche
4.1. Formato e presentazione
4.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
4.2.1. Farmacologia
4.2.2. Farmacocinetica
4.2.3. Tossicologia
5. Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici
5.1. Formato e presentazione
5.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici
5.2.2. Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani
5.2.3. Relazioni sugli studi farmacocinetici sull'uomo
5.2.4. Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo
5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza
5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta
5.2.5.2. Relazioni di studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici
5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio
5.2.7. Moduli per i «*case reports*» ed elenchi dei singoli pazienti
Parte II: Dossier specifici di autorizzazione all'immissione in commercio e requisiti specifici
1. Impiego medico ben noto
2 Medicinali essenzialmente simili
3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche
4. Medicinali di origine biologica simili
5. Medicinali ad associazione fissa
6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali
7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio
Parte III: Medicinali particolari
1. Medicinali di origine biologica
1.1. Medicinali derivati dal plasma
1.2. Vaccini
2. Radiofarmaci e precursori
2.1. Radiofarmaci
2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radiomarcatura
3. Medicinali omeopatici
4. Medicinali a base di erbe
5. Medicinali orfani

Parte IV: Medicinali per terapie avanzate

1. Introduzione

2. Definizioni

2.1. Medicinale di terapia genica

2.2. Medicinale di terapia cellulare somatica

3. Requisiti specifici relativi al modulo 3

3.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

3.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

3.2.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime

3.2.1.1. Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati

3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate

3.2.2. Requisiti specifici

3.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

3.3.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime

3.3.2. Requisiti specifici

3.3.2.1. Materie prime

3.3.2.2. Processo di fabbricazione

3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione

3.3.2.4. Eccipienti

3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto

3.3.2.6. Materiali di riferimento

3.4. Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi

3.4.1. Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007

3.4.2. Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007

4. Requisiti specifici relativi al modulo 4

4.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

4.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

4.2.1. Farmacologia

4.2.2. Farmacocinetica

4.2.3. Tossicologia

4.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

4.3.1. Farmacologia

4.3.2. Farmacocinetica

4.3.3. Tossicologia

5. Requisiti specifici relativi al modulo 5

5.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

5.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

5.2.1. Studi di farmacocinetica nell'uomo

5.2.2. Studi di farmacodinamica nell'uomo

5.2.3. Studi sulla sicurezza

5.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica

5.3.1. Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite

5.3.2. Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica

5.3.3. Studi sulla sicurezza

5.4. Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tessutale

5.4.1. Studi farmacocinetici

5.4.2. Studi farmacodinamici

5.4.3. Studi sulla sicurezza

Introduzione e principi generali

(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document).

(2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH ([1]) (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.

(3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.

(4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

(5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.

(6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, che stabilisce i principi e le Linee guida/orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano ([2]) (GMP: Good Manufacturing Practices) e ai principi e agli orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», volume 4.

(7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinali, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

(8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano ([3]). Per essere della prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea — concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea — devono essere

([1]) *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.
([2]) GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.
([3]) GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

(9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ([4]), e alla direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL) ([5]).

(10) Gli Stati membri si adoperano affinché tutte i test sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito nella direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

(11) Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentato alle autorità competenti ai sensi dei requisiti dei regolamenti (CE) n. 1084/2003 ([6]) e (CE) n. 1085/2003 ([7]) della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

— La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e i requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).

— La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).

— La parte III tratta dei «Requisiti per le domande particolari» relative ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

— La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare i requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

PARTE I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. MODULO 1: INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

1.1. **Indice**

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. **Modulo di domanda**

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

([4]) GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.
([5]) GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35.
([6]) Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.
([7]) Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 40, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11 approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo**

1.3.1. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

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

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate nel titolo V sull'etichettatura dei medicinali per uso umano (articolo 63) e sul foglietto illustrativo (articolo 59).

1.3.3. *Esemplari e campioni*

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

1.3.4. *Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri*

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegate copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto — ai sensi degli articoli 11 e 21 — approvati dagli Stati membri, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

1.4. **Informazioni riguardanti gli esperti**

Ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 2, gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualità del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualità, una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovano la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attività professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

1.5. **Requisiti specifici per tipi diversi di domande**

I requisiti specifici per tipi diversi di domande vengono trattati nella parte II del presente allegato.

1.6. **Valutazione del rischio ambientale**

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva dei rischi relativa agli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio ([8]).

Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1.

La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

— un'introduzione;

— una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;

— le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;

— una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;

— una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;

— adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonché una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

2. MODULO 2: RIASSUNTI

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici e di dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 12 della presente direttiva.

Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

2.1. **Indice generale**

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

([8]) GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

2.2. **Introduzione**

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. **Riassunto generale sulla parte di qualità**

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. **Rassegna relativa alla parte non clinica**

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio.

Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza.

Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

2.5. **Rassegna relativa alla parte clinica**

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significativi, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed è richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzino i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

2.6. **Riassunto relativo alla parte non clinica**

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

— Introduzione

— Riassunto scritto di farmacologia

— Riassunto tabellare di farmacologia

— Riassunto scritto di farmacocinetica

— Riassunto tabellare di farmacocinetica

— Riassunto scritto di tossicologia

— Riassunto tabellare di tossicologia.

2.7. **Riassunto relativo alla parte clinica**

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. È richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

— Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici

— Riassunto degli studi di farmacologia clinica

— Riassunto dell'efficacia clinica

— Riassunto della sicurezza clinica

— Sintesi dei singoli studi.

3. MODULO 3: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE CHIMICHE E/O BIOLOGICHE

3.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

— Indice

— Insieme dei dati

— *Sostanza attiva*

Informazioni generali

— Nomenclatura

— Struttura

— Proprietà generali

Fabbricazione

— Fabbricante/i

— Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto

— Controllo dei materiali

— Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi

— Convalida e/o valutazione del processo

— Sviluppo del processo di fabbricazione

Caratterizzazione

— Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche

— Impurezze

Controllo della sostanza attiva

— Specifiche

— Procedure analitiche

— Convalida delle procedure analitiche

— Analisi dei lotti

— Giustificazione delle specifiche

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

— Riassunto relativo alla stabilità e conclusioni

— Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione

— Dati di stabilità

— *Medicinale finito*

Descrizione e composizione del medicinale

Sviluppo farmaceutico

— Componenti del medicinale
  — Sostanza attiva
  — Eccipienti
— Medicinale
  — Sviluppo della formulazione
  — Sovradosaggi
  — Proprietà fisico-chimiche e biologiche
— Sviluppo del processo di fabbricazione
— Sistema di chiusura del contenitore
— Caratteristiche microbiologiche
— Compatibilità

Fabbricazione

— Fabbricante/i
— Formula dei lotti
— Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
— Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
— Convalida e/o valutazione del processo

Controllo degli eccipienti

— Specifiche
— Procedure analitiche
— Convalida delle procedure analitiche
— Giustificazione delle specifiche
— Eccipienti di origine umana o animale
— Nuovi eccipienti

Controllo del medicinale finito

— Specifica/he
— Procedure analitiche
— Convalida delle procedure analitiche
— Analisi dei lotti
— Caratterizzazione delle impurezze
— Giustificazione della/e specifica/he

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

— Riassunto relativo alla stabilità e conclusione
— Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
— Dati di stabilità

— *Appendici*
  — Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biologica)
  — Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
  — Eccipienti

— *Ulteriori informazioni per la Comunità europea*

— Programma di convalida del processo per il medicinale

— Dispositivo medico

— Certificato/i di idoneità

— Medicinali che contengano o impieghino nel processo di fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)

— Bibliografia

3.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

(1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

(2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/e e sul prodotto finito.

(3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

(4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(5) Le monografie della farmacopea europea è sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipiente/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.

(7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipiente/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.

(8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che

i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,

ii) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e

iii) la convalida del processo

siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.

In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file.

(9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai Principi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. La conformità di tali principi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.

(10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.

(11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.

(12) Quando, a norma dell'articolo 1, paragrafo 8, secondo comma, o dell'articolo 1, paragrafo 9, secondo comma, del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio ([9]), un prodotto è disciplinato dalla presente direttiva, il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio comprende, se disponibili, i risultati della valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento figuranti nella dichiarazione di conformità UE del fabbricante o nel relativo certificato rilasciato da un organismo notificato che consente al fabbricante di apporre la marcatura CE sul dispositivo medico

([9]) Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1).

Se il fascicolo non comprende i risultati della valutazione della conformità di cui al primo comma e se per la valutazione della conformità del dispositivo, qualora sia utilizzato separatamente, è richiesto l'intervento di un organismo notificato conformemente al regolamento (UE) 2017/745, l'autorità invita il richiedente a fornire un parere sulla conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento, pubblicato da un organismo notificato, designato ai sensi di tale regolamento per la tipologia di dispositivo in questione.

3.2.1 *Sostanza/e attiva/e*

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacopea europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (*starting materials*) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente all'articolo 1, punti 4) e 10); i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione della Parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato.

Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (*raw materials*).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti i seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate.

Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione sulla *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semenza, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (seed lot) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilità delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semenza, se questa dimostrazione non è sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.

e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.

f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

3.2.2 *Medicinale finito*

3.2.2.1 Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti:

— della/e sostanza/e attiva/e,

— degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,

— dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),

— tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):

— per le sostanze elencate nella farmacopea europea o, se non presenti nella farmacopea europea, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,

— per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,

— per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione ([10]) e/o nella direttiva 94/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 giugno 1994, sulle sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari ([11]).

Per indicare la «composizione quantitativa» della/e sostanza/e attiva/e del medicinali finito si deve, secondo la forma farmaceutica interessata, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, o per unità di dose, o per unità di peso o di volume.

Le quantità delle sostanze attive presenti in forma di composti o derivati vanno designate quantitativamente dalla massa totale e, se necessario e pertinente, dalla massa della/e entità attive della molecola.

([10]) GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.
([11]) GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13.

Per i medicinali che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze molecolarmente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.

3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguati all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e gli caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità per lotti, nonché sull'efficacia e sulla qualità del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

a) Occorre documentare la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attività del prodotto finito, o la reciproca compatibilità di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.

b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.

c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.

d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.

e) Quanto alle proprietà fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attività del prodotto finito.

f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonché le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.

g) Deve essere documentata l'idoneità del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale e contenitore.

h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla farmacopea europea e documentati secondo i suoi requisiti.

i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

— un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di accettabilità, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,

— in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,

— studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,

— nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,

— una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE e/o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE modificata.

b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.

c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle Linee guida/Principi informatori per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

La conformità a tali linee guida/principi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

d) Nuovi eccipienti:

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire — in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto — informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a sé stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente è diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a sé stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinché lo presenti alle autorità competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicità relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricante in un periodo di tempo determinato.

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

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validità) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si è provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure. Nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE

4.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

- Indice
- Relazioni di studi
  - *Farmacologia*
    - Farmacodinamica primaria
    - Farmacodinamica secondaria
    - Farmacologia della sicurezza
    - Interazioni farmacodinamiche
  - *Farmacocinetica*
    - Metodi analitici e relazioni di convalida
    - Assorbimento
    - Distribuzione
    - Metabolismo
    - Escrezione
    - Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)
    - Altri studi farmacocinetici
  - *Tossicologia*
    - Tossicità per somministrazione unica
    - Tossicità per somministrazioni ripetute
    - Genotossicità
      - In vitro
      - In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
    - Cancerogenicità
      - Studi a lungo termine
      - Studi a breve o medio termine
      - Altri studi
    - Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
      - Fertilità e primo sviluppo embrionale
      - Sviluppo embrio-fetale
      - Sviluppo prenatale e postnatale
      - Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta
    - Tolleranza locale
  - *Altri studi tossicologici*
    - Antigenicità
    - Immunotossicità
    - Studi dei meccanismi
    - Dipendenza
    - Metaboliti
    - Impurezze
    - Altro
    - Bibliografia

4.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

(1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;

b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati.

È inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.

(2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terrà conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio—fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/e sostanza/e attiva/e, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

(3) Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.

(4) Qualora sussista la possibilità di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

4.2.1. *Farmacologia*

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

— Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciuti e convalidati, sia in vivo che in vitro. Le nuove tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o più sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.

— Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiché la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

4.2.2. *Farmacocinetica*

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

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

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonché per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilità di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco).

Per tutte le sostanze farmacologicamente attive è necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustifichino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'estrapolazione tra l'uomo e l'animale.

4.2.3. *Tossicologia*

a) Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità per somministrazione unica è uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomopatologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vangano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanza mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

d) Cancerogenicità

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.

2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.

3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditrice. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire tale specie nella prova. Una delle specie utilizzate dovrebbe inoltre corrispondere alla specie utilizzata per gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta.

Il disegno dello studio è determinato tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

f) Tolleranza locale

Gli studi della tolleranza locale devono individuare se i medicinali (sia le sostanze attive che gli eccipienti) sono tollerati nei punti del corpo che possono entrare in contatto con il medicinale a seguito della sua somministrazione nell'uso clinico. Le prove effettuate devono garantire una distinzione tra gli effetti meccanici della somministrazione, oppure un'azione meramente fisico-chimica del prodotto, e gli effetti tossicologici o farmacodinamici.

Le prove di tolleranza locale devono essere eseguite con il preparato sviluppato per l'uso umano, utilizzando il veicolo e/o gli eccipienti per trattare il/i gruppo/i di controllo. All'occorrenza vanno inclusi i controlli positivi e le sostanze di riferimento.

Le prove di tolleranza locale (scelta delle specie, durata, frequenza, via di somministrazione, dosi) devono essere progettate tenendo conto del problema da indagare e delle condizioni di somministrazione proposte per l'uso clinico. Se rilevante, occorre controllare la reversibilità delle lesioni locali.

Gli studi sull'animale possono essere sostituiti con prove in vitro convalidate, a condizione che i risultati delle prove siano di qualità e utilità equivalenti per la valutazione di sicurezza.

Per i prodotti chimici applicati alla pelle (ad esempio cutanei, rettali, vaginali) il potenziale sensibilizzante deve essere valutato con almeno uno dei metodi attualmente disponibili (il test sulle cavie o il test sui linfonodi locali).

5. MODULO 5: RELAZIONI DI STUDI CLINICI

5.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

— Indice delle relazioni di studi clinici

— Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici

— Relazioni di studi clinici

  — *Relazioni di studi biofarmaceutici*

    — Relazioni di studi di biodisponibilità

    — Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza

    — Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo

    — Relazioni di metodi bioanalitici e analitici

— *Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

— Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche

— Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione

— Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani

— *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

— Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani

— Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti

— Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco

— Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco

— Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione

— *Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo*

— Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su soggetti sani

— Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su pazienti

— *Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza*

— Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita

— Relazioni di studi clinici non controllati

— Relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio, comprese analisi formali integrate, metanalisi ed analisi di collegamento

— Altre relazioni di studi

— *Relazioni di esperienze successive all'immissione in commercio*

— Bibliografia

5.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

a) Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo è fondamentale che siano comunicati i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.

b) Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; le relazioni farmacologiche e tossicologiche complete devono essere fornite su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre utilizzare tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della sperimentazione il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.

c) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i documenti delle sperimentazioni cliniche importanti (soprattutto i moduli per i «case reports»), diversi dalla documentazione medica sui soggetti, siano conservati dai proprietari dei dati:

— per almeno 15 anni dopo il completamento o l'interruzione della sperimentazione,

— per almeno 2 anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nella Comunità europea e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nella Comunità europea,

— per almeno 2 anni dopo l'interruzione ufficiale dello sviluppo clinico del prodotto sperimentale.

La documentazione medica dei soggetti andrà conservata ai sensi della legislazione applicabile e per il periodo massimo previsto dall'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato.

I documenti possono essere tuttavia conservati per periodi più lunghi, qualora sia previsto dalle prescrizioni regolamentari applicabili o da un accordo con lo sponsor, che ha la responsabilità di avvertire l'ospedale, l'istituto o il laboratorio quando non è più necessario conservare i documenti.

Lo sponsor o altro proprietario dei dati conserva tutta la documentazione relativa alla sperimentazione per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende: il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della sperimentazione, con le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito a: il prodotto oggetto di sperimentazione, il medicinale di riferimento e/o il placebo utilizzati; le procedure operative standard; tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure; il fascicolo dell'investigatore; i moduli per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Per le sperimentazioni effettuate nella Comunità europea inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE e relativi orientamenti/linee guida particolareggiati d'attuazione.

Vanno documentati tutti i cambiamenti di proprietà dei dati.

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

d) Le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come:

   — il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova

   — eventuale/i certificato/i di verifica dello studio

   — elenco dell'/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, titoli, qualifiche e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compreso il modulo per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a prova

   — la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.

e) I dati particolareggiati delle sperimentazioni cliniche di cui sopra devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni suddette. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

   L'investigatore dovrà infine trarre le proprie conclusioni pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla sicurezza del prodotto in condizioni normali d'uso, sulla tolleranza, sull'efficacia, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentrico deve formulare nelle sue conclusioni un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale oggetto dello studio.

f) Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni sperimentazione indicando:

   1) il numero dei soggetti trattati, ripartiti per sesso;

   2) la scelta e la composizione per età dei gruppi di pazienti sottoposti a sperimentazione e le prove comparative;

   3) il numero dei pazienti che hanno interrotto la sperimentazione prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;

   4) in caso di sperimentazioni controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo di controllo:

      — non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico

      — abbia ricevuto un placebo

— abbia ricevuto un altro medicinale di effetto noto

— abbia ricevuto un trattamento non farmacologico

5) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;

6) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo mestruale, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;

7) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.

g) L'investigatore inoltre deve sempre segnalare le osservazioni fatte su:

1) Gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di privazione;

2) le interazioni accertate con altri farmaci somministrati contemporaneamente;

3) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni;

4) eventuali casi di decesso verificatisi durante la sperimentazione o nel periodo susseguente.

h) Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle prescritte per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione sotto l'aspetto della sicurezza ed efficacia.

i) La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle sperimentazioni si producono effetti imprevisti, occorre eseguire ed analizzare ulteriori prove precliniche, tossicologiche e farmacologiche.

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

5.2.1. *Relazioni sugli studi biofarmaceutici*

Occorre presentare relazioni sugli studi comparativi di biodisponibilità, di biodisponibilità, di bioequivalenza, nonché relazioni di studi di correlazione in vitro e in vivo e di metodi bioanalitici e analitici.

All'occorrenza va inoltre effettuata una valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza tra i medicinali di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

5.2.2. *Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

Ai fini del presente allegato per biomateriali umani s'intendono proteine, cellule, tessuti e materiali correlati di origine umana usati in vitro o ex vivo per valutare le proprietà farmacocinetiche delle sostanze farmaceutiche.

Sotto questo profilo occorre presentare relazioni sugli studi di legame alle proteine plasmatiche, di metabolismo epatico e di interazione delle sostanze attive, nonché di studi con uso di altri biomateriali umani.

5.2.3. *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

a) Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

— assorbimento (velocità e quantità),

— distribuzione,

— metabolismo,

— escrezione.

Occorre descrivere le caratteristiche clinicamente significative, comprese le implicazioni dei dati cinetici sul regime posologico, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

Oltre ai normali studi farmacocinetici a campionatura multipla, anche le analisi farmacocinetiche di popolazione basate su campionamento ridotto durante gli studi clinici possono servire ad affrontare i problemi del contributo di fattori intrinseci ed estrinseci alla variabilità nella relazione posologia/risposta farmacocinetica. Vanno presentate relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. *Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo*

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

— la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,

— la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,

— se possibile, le modalità d'azione.

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

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza*

5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare *bias*, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in cieco.

2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare *bias*, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato.

I dati di sicurezza devono essere verificati tenendo conto degli orientamenti/linee guida pubblicati dalla Commissione, prestando particolare attenzione ad eventi che hanno prodotto modifiche di posologia o necessità di somministrazione simultanea di medicinali, eventi avversi gravi, eventi che causano interruzioni e decessi. I pazienti o gruppi di pazienti a maggior rischio vanno identificati e occorre prestare particolare attenzione a pazienti potenzialmente vulnerabili che possono essere presenti in numero ridotto, ad esempio bambini, donne in gravidanza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escrezione, ecc. L'implicazione della valutazione di sicurezza sugli eventuali usi del medicinale deve essere descritta.

5.2.5.2. Relazioni sugli studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici

Occorre fornire queste relazioni.

5.2.6. *Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio*

Se il medicinale è già autorizzato in paesi terzi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni avverse a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la/e stessa/e sostanza/e attiva/e, eventualmente con riferimento ai tassi di utilizzo.

5.2.7. *Moduli per i «case reports» ed elenchi dei singoli pazienti*

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «case reports» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

PARTE II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E REQUISITI SPECIFICI

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

1. IMPIEGO MEDICO BEN NOTO

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e hanno/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:

— l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,

— gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,

— il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e

— la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

c) Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.

d) Le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

e) L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

2. MEDICINALI ESSENZIALMENTE SIMILI

a) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto i), (prodotti essenzialmente simili) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale abbia consentito al richiedente di fare riferimento al contenuto dei suoi moduli 4 e 5.

b) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), (prodotti essenzialmente simili, cioè medicinali generici) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, unitamente ai dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, a condizione che quest'ultimo non sia un medicinale di origine biologica (v. parte II, modulo 4, medicinali simili di origine biologica).

Per questi prodotti le rassegne e i riassunti clinici e non clinici devono evidenziare in particolare i seguenti elementi:

— i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;

— un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;

— una valutazione degli studi di bioequivalenza o il motivo per cui tali studi non sono stati eseguiti con riferimento agli orientamenti/linee guida «Studio di biodisponibilità e bioequivalenza»;

— un aggiornamento sulle letteratura pubblicata che interessa la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;

— ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da studi complementari;

— eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente che sostiene la natura essenzialmente simile alla sostanza attiva esistente.

3. DATI COMPLEMENTARI RICHIESTI IN SITUAZIONI SPECIFICHE

Qualora la sostanza attiva di un medicinale essenzialmente simile contenga la stessa parte terapeuticamente attiva del medicinale originale autorizzato associata ad un diverso sale/estere composto/derivato, occorre comprovare che non vi sono cambiamenti della farmacocinetica della parte attiva, della farmacodinamica e/o della tossicità che potrebbero mutarne il profilo di sicurezza/efficacia. Se ciò non si verifica, tale associazione va considerata come nuova sostanza attiva.

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

4. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA SIMILI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

— Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.

— Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

5. MEDICINALI AD ASSOCIAZIONE FISSA

Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera b), devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa.

Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Quando, come dispone l'articolo 22, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

— i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure

— l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure

— i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni, l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata ad alcune specifiche condizioni:

  — il richiedente deve portare a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procede ad una nuova valutazione del profilo rischi/beneficio,

  — il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e in taluni casi la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero e, in caso di radiofarmaci, da una persona autorizzata,

  — il foglietto illustrativo e tutte le altre informazioni mediche devono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che le conoscenze disponibili sul medicinale considerato sotto determinati aspetti non sono ancora sufficienti.

7. DOMANDE MISTE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio s'intendono domande di autorizzazione all'immissione i cui moduli 4 e/o 5 consistono di una combinazione di relazioni di studi non clinici e/o clinici limitati eseguiti dal richiedente, e di riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

PARTE III

MEDICINALI PARTICOLARI

Questa parte riporta le disposizioni specifiche relative alla natura dei medicinali propriamente identificati.

1. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA

1.1. **Medicinali derivati dal plasma**

Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3, i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un master file del plasma certificato ai sensi della presente parte.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

— Per master file del plasma s'intende una documentazione a sé stante separata dal dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche di tutto il plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/ sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali o dei dispositivi medici di cui alla direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano ([12]).

— Ogni centro o stabilimento di frazionamento/lavorazione di plasma umano deve predisporre e tenere aggiornate il complesso di informazioni dettagliate e pertinenti cui si riferisce il master file del plasma.

— Il master file del plasma va presentato all'Agenzia o all'autorità competente da chi chiede l'autorizzazione a commercializzare o dal titolare di tale autorizzazione. Se il richiedente e il titolare di siffatta autorizzazione non coincidono con il titolare del master file del plasma, il master file del plasma va messo a disposizione del richiedente o del titolare dell'autorizzazione affinché lo presenti all'autorità competente. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assumono comunque la responsabilità del medicinale.

— L'autorità competente che valuta l'autorizzazione all'immissione in commercio attende che l'agenzia rilasci il certificato prima di prendere una decisione sulla domanda.

— Ogni dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, tra i cui componenti vi è un derivato del plasma umano, deve fare riferimento al master file del plasma corrispondente al plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria.

b) Contenuto

Ai sensi di quanto disposto dall'articolo 109, emendato dalla direttiva 2002/98/CE per quanto si riferisce ai requisiti dei donatori e agli esami delle donazioni, il master file del plasma deve contenere informazioni sul plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria, trattando specificamente di:

1) Origine del plasma

   i) informazioni sui centri o stabilimenti di raccolta del sangue/plasma, con relative ispezioni e autorizzazioni, e dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.

   ii) informazioni sui centri o stabilimenti in cui si eseguono prove sulle donazioni e sui «plasma pool», con relative ispezioni e autorizzazioni.

   iii) criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.

   iv) sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dallo stabilimento di raccolta del sangue/plasma fino ai prodotti finiti e viceversa.

([12]) GU L 313 del 13.12.2000, pag. 22.

2) Qualità e sicurezza del plasma

   i) conformità alle monografie della farmacopea europea.

   ii) prove sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzati.

   iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.

   iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.

   v) procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.

   vi) caratterizzazione del «plasma pool».

3) Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi frazione/ lavora il plasma da un lato, e i centri o stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.

Il master file del plasma deve inoltre fornire un elenco dei medicinali ad esso afferenti — sia che abbiano ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sia che il processo d'autorizzazione sia in corso —, compresi i medicinali di cui all'articolo 2 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano.

c) Valutazione e certificazione

— Per i medicinali non ancora autorizzati, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta a un'autorità competente un dossier completo, cui allega un master file del plasma separato, se non esiste già.

— L'Agenzia sottopone il master file del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del master file del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— Il master file del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

— Le modifiche dei termini di un master file del plasma introdotte successivamente devono seguire la procedura di valutazione di cui al regolamento (CE) n. 542/95 della Commissione ([13]) concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ([14]). Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1085/2003.

— In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file del plasma relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

— In deroga alle disposizioni del secondo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file del plasma corrisponda solo a medicinali derivati da sangue/plasma la cui autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ad un unico Stato membro, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file del plasma viene eseguita dalla competente autorità nazionale di tale Stato membro.

([13]) GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 15.
([14]) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

1.2. **Vaccini**

Per i vaccini per uso umano, in deroga alle disposizioni del modulo 3 sulla/e «Sostanza/e attiva/e», si applicano le seguenti prescrizioni se basate sull'uso di un sistema di master file dell'antigene del vaccino.

Il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino diverso da quello antinfluenzale umano deve contenere un master file dell'antigene del vaccino per ciascun antigene costituente una sostanza attiva del vaccino stesso.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

— Per master file dell'antigene del vaccino s'intende una parte a sé stante del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le pertinenti informazioni biologiche, farmaceutiche e chimiche relative a ciascuna sostanza attiva che fa parte del medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

— Un vaccino può contenere uno o più antigeni distinti. In un vaccino vi sono tante sostanze attive quanti antigeni del vaccino.

— Un vaccino polivalente contiene almeno due antigeni distinti volti a prevenire una o più malattie infettive.

— Un vaccino monovalente contiene un unico antigene volto a prevenire un'unica malattia infettiva.

b) Contenuto

Il master file dell'antigene del vaccino contiene le seguenti informazioni ricavate dalla parte corrispondente (sostanza attiva) del modulo 3 sui «Dati di qualità» descritto nella parte I del presente allegato:

Sostanza attiva

1. Informazioni generali, compresa la rispondenza alla relativa monografia della Farmacopea europea.

2. Informazioni sulla fabbricazione della sostanza attiva: sotto questa intestazione vanno compresi il processo di fabbricazione, le informazioni sulle materie prime e sui materiali sussidiari, le misure specifiche sulle valutazioni di sicurezza per le EST e gli agenti avventizi, gli impianti e le attrezzature.

3. Caratterizzazione della sostanza attiva

4. Controllo di qualità della sostanza attiva

5. Standard e materiali di riferimento

6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

7. Stabilità della sostanza attiva.

c) Valutazione e certificazione

— Per i nuovi vaccini, contenenti un nuovo antigene, il richiedente deve presentare a un'autorità competente un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i master file dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene che fa parte del nuovo vaccino, se ancora non esistono master file per il singolo antigene di vaccino. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni master file di antigene di vaccino. In caso di valutazione positiva, essa rilascerà un certificato di conformità alla legislazione europea per ogni master file di antigene di vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— Le disposizioni del primo trattino si applicano anche a tutti i vaccini consistenti in una nuova combinazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di tali antigeni siano o meno parte di vaccini già autorizzati nella Comunità.

— Le modifiche al contenuto di un master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nella Comunità sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione comunitaria relativo al master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— In deroga alle disposizioni del primo, secondo e terzo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file dell'antigene del vaccino corrisponda solo ad un vaccino la cui autorizzazione all'immissione in commercio non è stata/non sarà rilasciata conformemente ad una procedura comunitaria, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura comunitaria, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file dell'antigene del vaccino e delle sue successive modifiche viene eseguita dalla competente autorità nazionale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

— In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, terrà conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file dell'antigene del vaccino relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

2. RADIOFARMACI E PRECURSORI

2.1. **Radiofarmaci**

Ai fini del presente capitolo, le domande ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, e dell'articolo 9 devono consistere in un dossier completo, che deve comprendere le specifiche precisazioni che seguono:

Modulo 3

a) Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere radio-marcato dopo la fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formulazione destinata a portare o legare il radionuclide. La descrizione del metodo di fabbricazione del kit radiofarmaceutico conterrà informazioni sulla fabbricazione del kit e del suo trattamento finale che si raccomanda per produrre il medicinale radioattivo. Se opportuno, le necessarie specificazioni del radionuclide devono essere descritte conformemente alla monografia generale o alle monografie specifiche della farmacopea europea. Vanno inoltre specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della radio-marcatura e la struttura del composto radiomarcato.

Per i radionuclidi, vanno discusse le radiazioni nucleari coinvolte.

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

b) Vanno fornite precisazioni sulla natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurezze, l'elemento portante, nonché l'uso e l'attività specifica.

c) Le materie prime comprendono i materiali bersaglio di radiazioni.

d) Vanno presentate considerazioni sulla purezza chimica/radiochimica e sulla sua relazione con la biodistribuzione.

e) È necessario descrivere la purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e l'attività specifica.

f) In caso di generatori occorre fornire particolari sulle prove dei radionuclidi progenitori e discendenti. In caso di eluiti generatori è necessario effettuare prove del radionuclide progenitore e degli altri componenti del sistema generatore.

g) Il requisito di esprimere il contenuto di sostanze attive in termini di peso delle frazioni attive si applica solo ai kit radiofarmaceutici. Nel caso di radionuclidi la radioattività va espressa in Becquerel ad una determinata data e, se del caso, ora con riferimento al fuso orario. Va indicato il tipo di radiazione.

h) Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficienza del prodotto dopo la radio-marcatura. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radio-chimica e radio-nuclidica del composto sottoposto a radio-marcatura. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari alla radio-marcatura.

i) Vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radio-marcati. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

Modulo 4

È noto che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi si tratta di una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci; nella terapia si tratta invece di una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare le norme concernenti il medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. Le stime della dose di radiazione assorbita devono essere calcolate secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per una determinata via di somministrazione.

Modulo 5

Se possibile, occorre fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche, che altrimenti devono essere giustificate nelle rassegne relative alla parte clinica.

2.2. **Precursori radiofarmaceutici a scopo di radio-marcatura**

Nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura, si deve tendere essenzialmente a presentare informazioni sulle possibili conseguenze della scarsa efficienza della radio-marcatura o della dissociazione in vivo del coniugato radio-marcato, cioè sui problemi degli effetti prodotti sul paziente da radionuclidi liberi. È inoltre necessario presentare le pertinenti informazioni relative ai rischi professionali, cioè l'esposizione alle radiazioni del personale ospedaliero e dell'ambiente.

Occorre, se applicabile, fornire le seguenti informazioni:

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 — definite alle precedenti lettere da a) a i) — si applicano, se applicabile, alla registrazione di precursori radiofarmaceutici.

Modulo 4

Quanto alla tossicità per somministrazione unica o per somministrazioni ripetute, salvo giustificati motivi, devono essere presentati i risultati degli studi eseguiti in conformità dei principi delle buone prassi di laboratorio di cui alle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE del Consiglio.

In questo caso specifico non sono ritenuti utili gli studi di mutagenicità sul radionuclide.

Vanno presentate le informazioni concernenti la tossicità chimica e la disposizione del pertinente nuclide «freddo».

Modulo 5

Le informazioni cliniche derivanti da studi clinici relativi al precursore stesso non sono considerate significative nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura.

Vanno tuttavia presentate eventuali informazioni che dimostrino l'utilità clinica dei precursori radiofarmaceutici se collegati alle pertinenti molecole portanti.

3. MEDICINALI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione dei moduli 3 e 4 ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 1, n. 5.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 15 nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

a) Terminologia

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato membro.

b) Controllo delle materie prime

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato comprese i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinali finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Modulo 4

Le disposizioni del modulo 4 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, con le seguenti precisazioni.

Ogni informazione mancante va giustificata: p. es. occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

4. MEDICINALI A BASE DI ERBE

Nel caso di domande per i medicinali a base di erbe occorre presentare un dossier completo, nel quale devono essere incluse le seguenti precisazioni.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3, compresa la rispondenza alla/e monografia/e della Farmacopea europea, si applicano all'autorizzazione dei medicinali a base di erbe. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali a base di erbe:

(1) Sostanze e preparati a base di erbe

Ai fini del presente allegato, i termini «sostanze e preparati a base di erbe» sono equivalenti ai termini «farmaci a base di erbe» definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della sostanza a base di erbe, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparato a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione del preparato a base di erbe, la quota di sostanza a base di erbe nel preparato, il/i solvente/i di estrazione, gli altri nomi (sinonimi riportati in altre farmacopee) e il codice di laboratorio.

Per documentare la sezione sulla struttura della/e sostanze od eventualmente del/i preparato/i erbaceo/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa), nonché di altro/i componente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione/raccolta e alle prove della sostanza a base di erbe, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante del preparato a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione e alle prove del preparato a base di erbe, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato la produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine della pianta medicinale e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione del preparato a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato il processo di fabbricazione del preparato a base di erbe, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione.

Quanto allo sviluppo del processo di fabbricazione, ove possibile occorre fornire un breve riassunto dello sviluppo della/e sostanza/e e del/i preparato/i a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri della sostanza a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri del preparato a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specificazioni della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alle analisi dei lotti, occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi dei lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle per le sostanze della farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la motivazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sulle norme o materie di riferimento utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe.

Se la sostanza o il medicinale a base di erbe è oggetto di una monografia, il richiedente può domandare un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali.

(2) Medicinali a base di erbe

Quanto allo sviluppo della formula, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto, e il medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

5. MEDICINALI ORFANI

— Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile applicare le disposizioni generali di cui alla parte II, modulo 6 (circostanze eccezionali). Il richiedente spiegherà poi nei riassunti clinici e non le ragioni per cui non è possibile fornire informazioni complete e spiegherà l'equilibrio tra rischi e vantaggi del medicinale orfano interessato.

— Se il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano si appella ai requisiti di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a, punto ii e alla parte II, paragrafo 1 del presente allegato (impiego medico ben noto) l'uso sistematico e documentato della sostanza interessata può riferirsi — a titolo derogatorio — all'uso di tale sostanza ai sensi di quanto disposto dall'articolo 5 della presente direttiva.

PARTE IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

1. INTRODUZIONE

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per terapie avanzate, di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007, devono attenersi ai requisiti di formato (moduli 1, 2, 3, 4 e 5) contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i requisiti tecnici relativi ai moduli 3, 4 e 5 per i medicinali di origine biologica, descritti nella parte I del presente allegato. I requisiti specifici per i medicinali per terapie avanzate di cui alle sezioni 3, 4 e 5 della presente parte illustrano le modalità di applicazione dei requisiti della parte I a tali medicinali. Inoltre, se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

Data la natura specifica dei medicinali per terapie avanzate, può essere applicato un approccio basato sul rischio per determinare il volume dei dati sulla qualità e dei dati non clinici e clinici da includere nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, conformemente agli orientamenti scientifici relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali di cui al punto 4 dell'introduzione dal titolo «Introduzione e principi generali».

L'analisi dei rischi può riguardare l'intero sviluppo. I fattori di rischio che possono essere considerati comprendono: l'origine delle cellule (autologhe, allogeniche, xenogeniche), la capacità di proliferare e/o differenziarsi e indurre una risposta immunitaria, il livello di manipolazione cellulare, la combinazione delle cellule con molecole bioattive o materiali strutturali, la natura dei medicinali di terapia genica, la capacità di replicazione dei virus o microrganismi per uso in vivo, il livello di integrazione delle sequenze di acidi nucleici o dei geni nel genoma, la funzionalità a lungo termine, il rischio di oncogenicità e le modalità di somministrazione o uso.

Nell'analisi dei rischi è possibile considerare anche, ove pertinenti e disponibili, i dati non clinici e clinici e l'esperienza con altri medicinali correlati per terapie avanzate.

Qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato deve essere scientificamente giustificato nel modulo 2 del dossier di domanda. L'analisi dei rischi sopra descritta, ove applicata, deve inoltre essere inclusa e descritta nel modulo 2. In tal caso, vanno esaminate la metodologia seguita, la natura dei rischi identificati e le implicazioni dell'approccio basato sul rischio per il programma di sviluppo e valutazione; occorre descrivere anche qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato derivante dall'analisi dei rischi.

2. DEFINIZIONI

Ai fini del presente allegato, oltre alle definizioni di cui al regolamento (CE) n. 1394/2007, si applicano le definizioni di cui alle sezioni 2.1 e 2.2.

2.1. **Medicinale di terapia genica**

Per medicinale di terapia genica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

a) contiene una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;

b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

I medicinali di terapia genica non comprendono i vaccini contro le malattie infettive.

2.2. **Medicinale di terapia cellulare somatica**

Per medicinale di terapia cellulare somatica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;

b) è presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.

Ai fini della lettera a), le manipolazioni elencate in particolare nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1394/2007 non sono da considerare manipolazioni rilevanti.

3. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 3

3.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

È necessario fornire una descrizione del sistema di tracciabilità che il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio intende istituire e gestire al fine di garantire la tracciabilità del singolo prodotto, delle materie prime e dei materiali sussidiari in esso contenuti, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule o i tessuti, attraverso le fasi di approvvigionamento, fabbricazione, imballaggio, magazzinaggio, trasporto, fino alla consegna all'ospedale, all'istituto o all'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato.

Il sistema di tracciabilità deve essere complementare e compatibile con le prescrizioni di cui alla direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([15]), relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche, e alla direttiva 2002/98/CE, relativamente alle cellule ematiche di origine umana.

3.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

3.2.1. *Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime*

3.2.1.1. Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati

Il medicinale finito consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati formulati nel loro contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

La sostanza attiva consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati.

([15]) GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48.

3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate

Il medicinale finito consiste di cellule geneticamente modificate formulate nel contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

La sostanza attiva consiste di cellule geneticamente modificate da uno dei prodotti precedentemente descritti alla sezione 3.2.1.1.

3.2.1.3. Nel caso di prodotti che consistono di virus o vettori virali, le materie prime devono essere i componenti da cui è ottenuto il vettore virale, cioè il virus primario/la semenza del vettore virale o i plasmidi usati per la transfezione delle cellule di packaging, e la banca cellulare primaria (master cell bank) della linea cellulare di packaging.

3.2.1.4. Nel caso di prodotti che consistono di plasmidi, vettori non virali e microrganismi geneticamente modificati diversi dai virus o dai vettori virali, le materie prime devono essere i componenti usati per generare la cellula produttrice (il plasmide), i batteri ospite e la banca cellulare primaria delle cellule microbiche ricombinanti.

3.2.1.5. Nel caso di cellule geneticamente modificate, le materie prime devono essere i componenti usati per ottenere le cellule geneticamente modificate, cioè le materie prime per la produzione del vettore, il vettore e le cellule animali o umane. I principi delle buone prassi di fabbricazione si applicano dal sistema di banca cellulare usato per produrre il vettore in poi.

3.2.2. *Requisiti specifici*

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

a) Occorre presentare informazioni concernenti tutte le materie prime usate per la fabbricazione della sostanza attiva, compresi i prodotti necessari alla modificazione genetica delle cellule umane o animali nonché, se del caso, alla successiva coltura e conservazione delle cellule geneticamente modificate, prendendo in considerazione la possibile assenza di fasi di purificazione.

b) Per i prodotti contenenti un microrganismo o un virus è necessario fornire dati relativi alla modificazione genetica, all'analisi di sequenza, all'attenuazione della virulenza, al tropismo per tipi specifici di cellule e tessuti, alla dipendenza del microrganismo o del virus dal ciclo cellulare, alla patogenicità e alle caratteristiche del ceppo parentale.

c) Nelle sezioni pertinenti del dossier vanno descritte le impurità relative al processo e quelle relative al prodotto, in particolare i contaminanti virali competenti per la replicazione (*Replication Competent Virus*) se il vettore è destinato a essere non competente per la replicazione.

d) Si deve assicurare la quantificazione delle differenti forme di plasmidi durante tutta la durata di validità del prodotto.

e) Per le cellule geneticamente modificate, occorre effettuare prove per verificare le caratteristiche delle cellule precedentemente e successivamente alla modificazione genetica nonché prima e dopo ogni successiva procedura di congelamento o conservazione.

Per le cellule geneticamente modificate, oltre ai requisiti specifici per i medicinali di terapia genica, si applicano i requisiti qualitativi per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale (cfr. sezione 3.3).

3.3. **Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale**

3.3.1. *Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime*

Il medicinale finito consiste della sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario per l'uso medico previsto e nella sua combinazione finale per i medicinali per terapie avanzate combinate.

La sostanza attiva è composta di cellule e/o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tessutale.

Sostanze supplementari (ad esempio supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole e/o altri componenti) combinate con le cellule manipolate di cui formano parte integrante si considerano materie prime, anche se non di origine biologica.

I materiali usati nella fabbricazione della sostanza attiva (ad esempio terreni di coltura, fattori di crescita) non destinati a costituire parte della medesima sono considerati materiali sussidiari.

3.3.2. *Requisiti specifici*

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

3.3.2.1. Materie prime

a) Vanno fornite informazioni sintetiche relative alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo, conformemente alla direttiva 2004/23/CE, delle cellule e dei tessuti umani impiegati come materie prime. Nel caso dell'impiego di tessuti o cellule malati (ad esempio tessuti tumorali) come materie prime, ne va giustificato l'uso.

b) Se si riuniscono popolazioni di cellule allogeniche, occorre descrivere le strategie di pooling e le misure per garantire la tracciabilità.

c) La potenziale variabilità introdotta tramite le cellule e i tessuti umani o animali va esaminata nel quadro della convalida del processo di fabbricazione, della caratterizzazione della sostanza attiva e del prodotto finito, dello sviluppo dei dosaggi, della definizione delle specifiche e della stabilità.

d) Per i prodotti cellulari xenogenici, vanno fornite informazioni sull'origine degli animali (tra cui provenienza geografica, tipo di allevamento ed età), sui criteri specifici di accettabilità, sulle misure atte a prevenire e monitorare le infezioni negli animali fonte/donatori, sulle prove condotte sugli animali per verificare la presenza di agenti infettivi, compresi i microrganismi e i virus trasmessi verticalmente, nonché le prove dell'adeguatezza delle strutture riservate agli animali.

e) Per i prodotti cellulari derivati da animali geneticamente modificati, vanno descritte le specifiche caratteristiche delle cellule relative alla modificazione genetica. Va fornita una descrizione dettagliata del metodo di creazione e di caratterizzazione dell'animale transgenico.

f) Per la modificazione genetica delle cellule, si applicano i requisiti tecnici di cui alla sezione 3.2.

g) Occorre descrivere e giustificare il protocollo delle prove effettuate su ogni altra sostanza supplementare (supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole o altri componenti) che viene associata a cellule prodotte dall'ingegneria cellulare di cui costituisce parte integrante.

h) Per supporti, matrici e dispositivi che rientrano nella definizione di dispositivo medico o di dispositivo medico impiantabile attivo, vanno fornite le informazioni di cui alla sezione 3.4 per la valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate.

3.3.2.2. Processo di fabbricazione

a) Il processo di fabbricazione deve essere convalidato per garantire la corrispondenza dei lotti e dei processi, l'integrità funzionale delle cellule durante la fabbricazione e il trasporto, fino al momento dell'applicazione o della somministrazione, nonché il corretto stato di differenziazione.

b) Se la coltura delle cellule avviene direttamente in o su una matrice, un supporto o un dispositivo, vanno fornite informazioni sulla convalida del processo di coltura cellulare per quanto concerne la crescita cellulare, la funzione e l'integrità dell'associazione.

3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione

a) Vanno comunicate le informazioni relative alla caratterizzazione della popolazione cellulare o della miscela cellulare in termini di identità, purezza (ad esempio la presenza di agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), vitalità, potenza, cariologia, tumorigenicità e adeguatezza per l'uso medicinale previsto. Occorre dimostrare la stabilità genetica delle cellule.

b) Si forniscono informazioni qualitative e, ove possibile, quantitative relative alle impurità legate al prodotto e al processo nonché relative a qualsiasi materiale in grado di dar luogo a prodotti di degradazione. Il livello di impurità determinato va giustificato.

c) Se determinate prove ai fini del rilascio non possono essere effettuate sulla sostanza attiva o sul prodotto finito ma soltanto sugli intermedi principali e/o come controlli in corso di fabbricazione, vanno indicate le relative giustificazioni.

d) Se sono presenti molecole biologicamente attive (quali fattori di crescita, citochine) come componenti del prodotto cellulare, vanno caratterizzati l'impatto e l'interazione che esse hanno con altri componenti della sostanza attiva.

e) Se una struttura tridimensionale è parte della funzione prevista, lo stato di differenziazione, l'organizzazione strutturale e funzionale delle cellule e, se del caso, la matrice extracellulare generata rientrano nella caratterizzazione di tali prodotti cellulari. Ove necessario, studi non clinici completano la caratterizzazione fisico-chimica.

3.3.2.4. Eccipienti

Per gli eccipienti impiegati nei medicinali a base di cellule o tessuti (ad esempio i componenti del terreno di trasporto), si applicano i requisiti per i nuovi eccipienti di cui alla parte I del presente allegato, a meno che non esistano dati relativi alle interazioni tra le cellule o i tessuti e gli eccipienti.

3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto

La descrizione del programma di sviluppo del prodotto deve comprendere la scelta dei materiali e dei processi. In particolare, va analizzata l'integrità della popolazione cellulare nella formulazione finale.

3.3.2.6. Materiali di riferimento

Uno standard di riferimento, attinente e specifico per la sostanza attiva e/o il prodotto finito, va documentato e caratterizzato.

3.4. **Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi**

3.4.1. *Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007*

Va fornita una descrizione delle caratteristiche fisiche e dell'azione esplicata dal prodotto e una descrizione dei metodi di progettazione del prodotto.

Vanno descritte l'interazione e la compatibilità tra geni, cellule e/o tessuti e i componenti strutturali.

3.4.2. *Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007*

Per la parte cellulare o tessutale del medicinale per terapie avanzate combinate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale di cui alla sezione 3.3; in caso di cellule geneticamente modificate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia genica di cui alla sezione 3.2.

Il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo può costituire parte integrante della sostanza attiva. Se il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo è associato alle cellule al momento della fabbricazione, dell'applicazione o della somministrazione del prodotto finito, esso si considera parte integrante del prodotto finito.

Vanno fornite informazioni relative al dispositivo medico o al dispositivo medico impiantabile attivo (il quale costituisce parte integrante della sostanza attiva o del prodotto finito) pertinenti ai fini della valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate. Tali informazioni comprendono quanto segue:

a) informazioni sulla scelta e sulla funzione prevista del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile nonché una dimostrazione della compatibilità del dispositivo con altri componenti del prodotto;

b) prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico ai requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE del Consiglio ([16]) oppure prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico impiantabile attivo ai requisiti essenziali di cui all'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE del Consiglio ([17]);

c) se del caso, prove della conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile ai requisiti relativi all'EST/ESB di cui alla direttiva 2003/32/CE della Commissione ([18]);

d) se disponibili, i risultati di qualsiasi valutazione della parte costituita dal dispositivo medico o dal dispositivo medico impiantabile attivo effettuata da un organismo notificato conformemente alla direttiva 93/42/CEE o alla direttiva 90/385/CEE.

L'organismo notificato che ha effettuato la valutazione di cui alla lettera d) della presente sezione presenta, su richiesta dell'autorità competente che valuta la domanda, le informazioni relative ai risultati della valutazione a norma della direttiva 93/42/CEE o della direttiva 90/385/CEE. Con ciò si intendono tra l'altro le informazioni e i documenti contenuti nella domanda di valutazione della conformità in questione, se necessari ai fini della valutazione complessiva del medicinale per terapie avanzate combinate.

4. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 4

4.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

I requisiti di cui alla parte I, modulo 4 del presente allegato relativi alle prove farmacologiche e tossicologiche dei medicinali possono non essere sempre appropriati a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei medicinali per terapie avanzate. I requisiti tecnici di cui alle sezioni 4.1, 4.2 e 4.3 indicano le modalità di applicazione dei requisiti di cui alla parte I del presente allegato ai medicinali per terapie avanzate. Se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

La motivazione dello sviluppo non clinico e i criteri applicati per la scelta delle specie e dei modelli pertinenti (in vitro o in vivo) vanno presentati e giustificati nella rassegna non clinica. I modelli animali scelti possono comprendere animali immunodeficienti, knockout, umanizzati o transgenici. Va preso in considerazione l'impiego di modelli omologhi (ad esempio cellule di topo analizzate nello stesso) o modelli che mimano una malattia, in particolare per gli studi di immunogenicità e immunotossicità.

Oltre all'ottemperanza ai requisiti di cui alla parte I, vanno garantiti la sicurezza, l'idoneità e la biocompatibilità di tutti i componenti strutturali (quali matrici, supporti e dispositivi) e di ogni sostanza supplementare (quali prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali e sostanze chimiche) presenti nel prodotto finito. Si devono tenere in considerazione le relative proprietà fisiche, meccaniche, chimiche e biologiche.

4.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

Al fine di definire le dimensioni e la tipologia degli studi non clinici necessari a determinare il livello appropriato dei dati sulla sicurezza non clinica, si deve tenere conto della progettazione e del tipo di medicinale di terapia genica.

4.2.1. *Farmacologia*

a) Vanno condotti studi in vitro o in vivo delle azioni connesse all'uso terapeutico proposto (studi farmacodinamici della prova del concetto, vale a dire della «proof of concept») impiegando modelli nelle specie animali appropriate al fine di dimostrare che la sequenza di acido nucleico raggiunge l'obiettivo designato (cellule o organo bersaglio) ed espleta la funzione prevista (livello di espressione e attività funzionale). Negli studi clinici si indicano la durata della funzione della sequenza di acido nucleico e il regime posologico proposto.

b) Selettività del bersaglio: quando un medicinale di terapia genica è destinato ad avere una funzionalità selettiva o limitata al bersaglio, vanno condotti studi volti a confermare la specificità e la durata della funzionalità e dell'attività nei tessuti e nelle cellule bersaglio.

([16]) GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1.
([17]) GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17.
([18]) GU L 105 del 26.4.2003, pag. 18.

4.2.2. *Farmacocinetica*

a) Gli studi di biodistribuzione comprendono ricerche sulla persistenza, sulla clearance e sulla mobilizzazione. Gli studi di biodistribuzione valutano inoltre il rischio di trasmissione nella linea germinale.

b) Si effettuano studi sulla disseminazione e sul rischio di trasmissione a terzi nell'ambito della valutazione del rischio ambientale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

4.2.3. *Tossicologia*

a) Si valuta la tossicità del medicinale di terapia genica come prodotto finito. Inoltre, a seconda della tipologia di prodotto, va considerata la possibilità di effettuare singole prove sulla sostanza attiva e sugli eccipienti; va valutato l'effetto in vivo di prodotti legati a una sequenza espressa di acido nucleico non destinati alla funzione fisiologica.

b) Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica possono essere combinati a studi farmacocinetici e farmacologici di sicurezza, ad esempio per valutare la persistenza.

c) Si effettuano studi di tossicità per somministrazione ripetuta se si prevede una somministrazione multipla all'uomo. La modalità e il programma di somministrazione devono riflettere precisamente il dosaggio clinico previsto. Nei casi in cui la somministrazione unica può portare a una funzionalità prolungata della sequenza di acido nucleico nell'uomo, va presa in considerazione la possibilità di effettuare studi di tossicità ripetuta. La durata degli studi può essere maggiore rispetto a normali studi di tossicità, a seconda della persistenza del medicinale di terapia genica e dei potenziali rischi previsti. Va fornita una giustificazione della durata dello studio.

d) Si effettuano studi sulla genotossicità. Tuttavia, normali studi di genotossicità devono essere condotti solo se necessari per valutare un'impurità specifica o un componente del sistema di trasmissione.

e) Si effettuano studi di cancerogenicità. Non sono richiesti normali studi di cancerogenicità nei roditori per tutto l'arco della vita. Tuttavia, a seconda del tipo di prodotto, si valuta il potenziale tumorigenico con adeguati modelli in vitro/in vivo.

f) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Si effettuano studi relativi agli effetti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva in generale. Si conducono studi di tossicità embrio-fetale e perinatale e studi sulla trasmissione nella linea germinale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

g) *Ulteriori studi di tossicità*

— Studi di integrazione: si effettuano studi di integrazione per ogni medicinale di terapia genica a meno che non esista una giustificazione scientifica per l'esclusione di tali studi, ad esempio se le sequenze di acido nucleico non entrano nel nucleo cellulare. Quanto ai medicinali di terapia genica per i quali non si prevede una capacità di integrazione, si effettuano studi di integrazione se i dati relativi alla biodistribuzione indicano un rischio di trasmissione nella linea germinale.

— Immunogenicità e immunotossicità: si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.

4.3. **Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale**

4.3.1. *Farmacologia*

a) Gli studi farmacologici primari sono finalizzati a documentare la proof of concept. Si effettuano studi sull'interazione dei prodotti cellulari con il tessuto circostante.

b) Si determina la quantità di prodotto necessaria a ottenere l'effetto desiderato/la dose efficace nonché, a seconda del tipo di prodotto, la frequenza di somministrazione.

c) Si effettuano studi farmacologici secondari al fine di valutare potenziali effetti fisiologici non collegati all'effetto terapeutico desiderato del medicinale di terapia cellulare somatica, del prodotto di ingegneria tessutale oppure delle sostanze supplementari, poiché potrebbe verificarsi la secrezione di molecole biologicamente attive diverse dalle proteine di interesse o queste ultime potrebbero avere siti bersaglio indesiderati.

4.3.2. *Farmacocinetica*

a) Non sono richiesti studi farmacocinetici convenzionali per analizzare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. Tuttavia, vanno analizzati parametri quali vitalità, sopravvivenza, distribuzione, crescita, differenziazione e migrazione, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

b) Per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale che producono biomolecole attive a livello sistemico, si effettuano studi di distribuzione, durata e livello di espressione di tali molecole.

4.3.3. *Tossicologia*

a) Occorre valutare la tossicità del prodotto finito. Va presa in considerazione la possibilità di effettuare singole prove sulle sostanze attive, sugli eccipienti, sulle sostanze supplementari e su tutte le impurità correlate al processo.

b) La durata delle osservazioni può essere maggiore rispetto ai normali studi di tossicità e deve prendere in considerazione la durata di vita attesa del medicinale insieme al suo profilo farmacodinamico e farmacocinetico. Va fornita una giustificazione della durata delle osservazioni.

c) Non sono richiesti studi convenzionali di cancerogenicità e genotossicità, salvo per quanto riguarda il potenziale tumorigenico del prodotto.

d) Si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.

e) Nel caso di prodotti cellulari contenenti cellule animali, si valutano le specifiche questioni di sicurezza a essi associate, quali la trasmissione di agenti patogeni xenogenici all'uomo.

5. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 5

5.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

5.1.1. I requisiti specifici indicati nella presente sezione della parte IV rappresentano requisiti supplementari a quelli stabiliti nel modulo 5 della parte I del presente allegato.

5.1.2. Se l'impiego clinico di medicinali per terapie avanzate richiede una terapia concomitante specifica e procedure chirurgiche, va studiata e descritta la procedura terapeutica nel suo complesso. Vanno fornite informazioni relative alla standardizzazione e all'ottimizzazione di tali procedure durante lo sviluppo clinico.

Se i dispositivi medici usati durante le procedure chirurgiche per l'applicazione, l'impianto o la somministrazione del medicinale per terapie avanzate possono avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza del prodotto per terapie avanzate, vanno fornite informazioni relative a tali dispositivi.

Si definiscono le competenze specifiche necessarie a effettuare l'applicazione, l'impianto, la somministrazione o le attività di follow-up. Se necessario, si fornisce il piano di formazione degli operatori sanitari in merito alle procedure d'uso, applicazione, impianto o somministrazione di tali prodotti.

5.1.3. Poiché, a causa della natura dei medicinali per terapie avanzate, il loro processo di fabbricazione può cambiare durante lo sviluppo clinico, può essere necessario effettuare studi supplementari per dimostrare la comparabilità.

5.1.4. Durante lo sviluppo clinico, si valutano i rischi emersi derivati da potenziali agenti infettivi o dall'uso di materiale di origine animale nonché i provvedimenti presi per ridurre tali rischi.

5.1.5. Studi di determinazione dei dosaggi definiscono il dosaggio e il programma di impiego.

5.1.6. L'efficacia delle indicazioni proposte va supportata da risultati pertinenti di studi clinici su end point clinicamente significativi rispetto all'impiego previsto. In determinate condizioni cliniche, possono essere richieste prove dell'efficacia a lungo termine. Si indica la strategia applicata per la valutazione dell'efficacia a lungo termine.

5.1.7. Il piano di gestione del rischio deve comprendere una strategia per garantire un follow-up a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia.

5.1.8. Per i medicinali per terapie avanzate combinate, gli studi di efficacia e sicurezza sono progettati e realizzati considerando il prodotto combinato nel suo complesso.

5.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

5.2.1. *Studi di farmacocinetica nell'uomo*

Gli studi di farmacocinetica nell'uomo comprendono i seguenti aspetti:

a) studi di disseminazione per valutare l'escrezione dei medicinali di terapia genica;

b) studi di biodistribuzione;

c) studi farmacocinetici del medicinale e delle frazioni di espressione genica (ad esempio proteine espresse o firme genomiche).

5.2.2. *Studi di farmacodinamica nell'uomo*

Gli studi di farmacodinamica nell'uomo valutano l'espressione e la funzione della sequenza di acido nucleico successivamente alla somministrazione del medicinale di terapia genica.

5.2.3. *Studi sulla sicurezza*

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

a) la comparsa del vettore competente per la replicazione;

b) la comparsa di nuovi ceppi;

c) la ricombinazione delle sequenze genomiche esistenti;

d) la proliferazione neoplastica dovuta a mutagenicità inserzionale.

5.3. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica**

5.3.1. *Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite*

Per i medicinali di terapia cellulare somatica la cui modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite, ove possibile si esamina il profilo farmacocinetico (in particolare la distribuzione, la durata e il livello di espressione) di tali molecole.

5.3.2. *Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica*

La biodistribuzione, la persistenza e l'attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica vanno presi in considerazione durante lo sviluppo clinico.

5.3.3. *Studi sulla sicurezza*

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

a) la distribuzione e l'attecchimento successivi alla somministrazione;

b) l'attecchimento ectopico;

c) la trasformazione oncogenica e la fedeltà delle linee cellulari/tessutali.

5.4. **Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tessutale**

5.4.1. *Studi farmacocinetici*

Qualora studi farmacocinetici convenzionali non siano pertinenti per i prodotti di ingegneria tessutale, durante lo sviluppo clinico si valutano la biodistribuzione, la persistenza e la degradazione dei componenti dei prodotti di ingegneria tessutale.

5.4.2. *Studi farmacodinamici*

Gli studi farmacodinamici sono progettati e concepiti appositamente in funzione delle specificità dei prodotti di ingegneria tessutale. Vanno documentate la proof of concept e la cinetica del prodotto per ottenere la rigenerazione, la riparazione o la sostituzione previste. Vanno presi in considerazione adeguati marcatori farmacodinamici, relativi alle funzioni e alla struttura previste.

5.4.3. *Studi sulla sicurezza*

Si applica la sezione 5.3.3.

Allegato III

CONDIZIONI PER LA QUALIFICAZIONE DI UNA PERSONA QUALIFICATA

1. La persona qualificata deve essere in possesso di un diploma universitario in una o più delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.

2. La persona qualificata deve aver acquisito un'esperienza pratica a tempo pieno, per almeno due anni, presso una o più imprese che sono fabbricanti autorizzati, acquisendo conoscenze sufficienti in materia di fabbricazione, prove, catene di approvvigionamento, buone prassi di fabbricazione e sistemi di qualità farmaceutica, nonché di processi normativi e contenuto dei fascicoli per garantire la qualità dei medicinali.

3. 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 esso 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.

   Qualora in uno Stato membro coesistano due cicli di formazione universitaria o due cicli di formazione riconosciuti equivalenti dal suddetto Stato membro, uno dei quali della durata di quattro anni e l'altro di tre, si considera che il ciclo di formazione di tre anni che si conclude con un diploma, certificato o altro titolo attestante un ciclo di formazione universitaria o riconosciuto equivalente risponde al requisito di durata di cui al secondo comma purché i diplomi, certificati o altri titoli attestanti i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato membro.

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

   a) fisica sperimentale,

   b) chimica generale ed inorganica,

   c) chimica organica,

   d) chimica analitica,

   e) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,

   f) biochimica generale ed applicata (medica),

   g) fisiologia,

   h) microbiologia,

   i) farmacologia,

   j) tecnologia farmaceutica,

   k) tossicologia,

   l) farmacognosia (studio della composizione e degli effetti delle sostanze attive naturali di origine vegetale o animale).

   L'insegnamento in queste materie deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire alla persona di adempiere gli obblighi di cui all'articolo 153.

   Qualora alcuni diplomi, certificati o altri titoli di cui al primo comma non soddisfino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro devono garantire che la persona interessata dimostri di possedere conoscenze adeguate nelle varie materie.

4. La persona qualificata deve avere acquisito un'esperienza pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive e nelle prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, presso una o più imprese o uno o più soggetti senza scopo di lucro che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali.

5. Una persona che, al momento dell'applicazione della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio ([1]), esercita in uno Stato membro le attività della persona di cui all'articolo 152 senza rispettare le disposizioni del presente allegato è qualificata per continuare ad esercitare tali attività nell'Unione.

6. Il titolare 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, in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 48, in conformità della legislazione di detto Stato membro, può, qualora abbia cominciato il ciclo di formazione prima del 21 maggio 1975, essere ritenuto qualificato a svolgere in tale Stato membro i compiti della persona di cui all'articolo 152 purché abbia precedentemente esercitato per almeno due anni prima del 21 maggio 1985 dopo la notifica della presente direttiva le seguenti attività presso una o più imprese o uno o più soggetti senza scopo di lucro che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione: controllo della produzione o analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 152.

([1]) Seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13). La direttiva non è più in vigore.

Allegato IV

INFORMAZIONI DI ETICHETTATURA

Il confezionamento secondario o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali deve recare le informazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale, anche in alfabeto Braille, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, e, se del caso, dalla menzione se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti; quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, deve figurare la denominazione comune internazionale (DCI)***, a meno che non faccia già parte della denominazione del medicinale,*** o, ove non esista, la denominazione comune; **[Em. 332]**

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica o, in funzione della forma di somministrazione, per un dato volume o peso, riportata impiegando le denominazioni comuni;

c) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume o numero di dosi del medicinale;

d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi negli orientamenti dettagliati pubblicati a norma dell'articolo 68;

e) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione. Deve essere previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;

f) un'avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini;

g) un'avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;

g bis) per gli antimicrobici, un'avvertenza che l'uso e lo smaltimento scorretti del medicinale contribuiscono alla resistenza antimicrobica; **[Em. 333]**

h) la data di scadenza in forma chiara (mese/anno);

i) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

j) precauzioni specifiche per lo smaltimento dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivati dai medicinali, ~~se del caso,~~ nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti; **[Em. 334]**

k) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente il nome del rappresentante del titolare designato da quest'ultimo;

l) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale;

m) il numero del lotto di fabbricazione;

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

o) per i medicinali diversi dai radiofarmaci di cui all'articolo 67, paragrafo 1, le caratteristiche di sicurezza che consentano ai distributori all'ingrosso e alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico di:

   i) verificare l'autenticità del medicinale, e

   ii) identificare le singole confezioni,

   — nonché un dispositivo che consenta di verificare se il confezionamento secondario sia stato manomesso.

Allegato V

CONTENUTO DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

(1) denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

(2) composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica;

(3) forma farmaceutica;

(4) informazioni cliniche:

a) indicazioni terapeutiche,

b) posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,

c) controindicazioni,

d) avvertenze speciali e precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, eventuali precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente,

e) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione,

f) uso in caso di gravidanza e di allattamento,

g) effetti sulla capacità di guidare e usare macchine,

h) effetti indesiderati,

i) sovradosaggio (sintomi, procedure di emergenza, antidoti);

(5) proprietà farmacologiche:

a) proprietà farmacodinamiche,

b) proprietà farmacocinetiche,

c) dati non clinici di sicurezza;

(6) informazioni farmaceutiche:

a) elenco degli eccipienti,

b) incompatibilità principali,

c) periodo di validità, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o la prima apertura del confezionamento primario,

d) precauzioni speciali di conservazione,

e) natura e contenuto del contenitore,

f) precauzioni speciali da prendere per lo smaltimento del medicinale ~~utilizzato~~ o dei rifiuti derivati da tale medicinale, ~~se del caso~~***come anche i sistemi di raccolta esistenti indicati***. Nel caso dei medicinali antimicrobici, oltre alle precauzioni, l'avvertenza che lo smaltimento inadeguato del medicinale contribuisce alla resistenza antimicrobica; **[Em. 335]**

(7) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

(8) numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

(9) data della prima autorizzazione all'immissione in commercio o del rinnovo dell'autorizzazione;

(10) data di revisione del testo;

(11) per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione;

(12) per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e sul controllo di qualità della preparazione e, se del caso, il periodo massimo di conservazione durante il quale qualsiasi preparazione intermedia, come un eluato, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui agli articoli da 9 a 12 e le successive variazioni, non è necessario includere quelle parti del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a forme farmaceutiche ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio di un medicinale generico o biosimilare.

Allegato VI

CONTENUTO DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Il foglietto illustrativo deve contenere, nell'ordine indicato in appresso, le informazioni seguenti:

(1) per l'identificazione del medicinale:

a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, e, se del caso, dalla menzione se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti; quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

b) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;

(2) le indicazioni terapeutiche;

(2 bis). una sezione contenente informazioni chiave che rifletta i risultati delle consultazioni con le organizzazioni dei pazienti al fine di garantire che il foglietto illustrativo sia leggibile, chiaro e di facile uso; **[Em. 336]**

(3) un elenco delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

a) controindicazioni;

b) appropriate precauzioni d'uso;

c) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, alimenti) che possono influire sull'azione del medicinale;

d) avvertenze speciali;

(4) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e in particolare:

a) posologia;

b) modo e, se necessario, via di somministrazione ***e, se del caso, descrizione del dispositivo di misurazione o di rilascio, nonché fasi individuali pertinenti della preparazione e della somministrazione del medicinale***; **[Em. 337]**

c) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve essere somministrato;

— e all'occorrenza, in funzione della natura del medicinale:

d) durata del trattamento, se deve essere limitata;

e) azioni da compiere in caso di sovradosaggio (ad esempio sintomi, procedure di emergenza);

f) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi;

g) indicazione, se necessario, del rischio di una sindrome da astinenza;

h) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista, a seconda dei casi, per ottenere chiarimenti sull'uso del prodotto;

(5) una descrizione delle reazioni avverse che si possono verificare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se necessario, le misure da adottare in questi casi;

(6) riferimenti agli elementi seguenti:

a) la data di scadenza figurante sull'etichetta, con un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;

b) all'occorrenza, precauzioni particolari di conservazione da prendere;

c) se necessario, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

d) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale;

e) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologica, per ogni presentazione del medicinale;

f) informazioni su dove il foglietto è disponibile in formati accessibili alle persone con disabilità;

g) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente dei rappresentanti da questo designati negli Stati membri;

h) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

(7) la data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo;

(8) per gli antimicrobici, l'avvertenza che l'uso e lo smaltimento scorretti del medicinale contribuiscono alla resistenza antimicrobica.

L'elenco di cui al punto 3):

a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne in stato di gravidanza o che allattano, anziani, persone in determinate condizioni patologiche e persone con disabilità);

b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare macchinari;

c) contiene un elenco degli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono inclusi negli orientamenti dettagliati di cui all'articolo 77.

Il foglietto illustrativo può anche contenere informazioni sull'importanza dell'aderenza terapeutica e sul supporto disponibile a tal fine nello Stato membro. **[Em. 338]**

Allegato VII

AMBITI DEI QUADRI ADATTATI DI CUI ALL'ARTICOLO 28

Medicinali per terapia fagica, nei casi in cui il medicinale presenta una composizione variabile in funzione del contesto clinico specifico.

Allegato VIII

TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 2, paragrafo 1		Articolo 1, paragrafi 1 e 2
Articolo 2, paragrafo 2		Articolo 1, paragrafo 4
Articolo 2, paragrafo 3		Articolo 1, paragrafo 3, e articolo 142, paragrafo 1, seconda frase
Articolo 3, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 1, paragrafo 5, lettere a), b) e c)
Articolo 3, paragrafo 7		Articolo 2, paragrafi 1 e 2
Articolo 4, paragrafo 4		Articolo 1, paragrafo 10, lettera a)
Articolo 110		Articolo 1, paragrafo 7
Articolo 4, paragrafo 3		Articolo 1, paragrafo 9
Articolo 4, paragrafo 5		Articolo 1, paragrafo 8
Articolo 5, paragrafo 1		Articolo 3, paragrafo 1
Articolo 5, paragrafo 2		Articolo 3, paragrafo 2
Articolo 5, paragrafo 3		Articolo 3, paragrafo 3
Articolo 5, paragrafo 4		Articolo 3, paragrafo 4
Articolo 6, paragrafo 1		Articolo 5
Articolo 6, paragrafo 2		Articolo 16, paragrafo 1
Articolo 7		Articolo 16, paragrafo 2
Articolo 6, paragrafo 1		Articolo 5, paragrafo 1
Articolo 8, paragrafo 3		Articolo 6, paragrafo 2, e allegato I
Articolo 8, paragrafo 3, commi secondo e terzo		Articolo 6, paragrafi 3 e 4
	Articoli 7 e 8	Articolo 6, paragrafo 5
	Articolo 9	Articolo 6, paragrafo 6
Articolo 12		Articolo 7
Articolo 10, paragrafo 1, primo comma		Articolo 9, paragrafo 1
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), terza frase		Articolo 9, paragrafo 3, secondo comma
Articolo 10, paragrafo 1, terzo comma		Articolo 9, paragrafo 3
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), seconda frase		Articolo 9, paragrafo 4
Articolo 10, paragrafo 3		Articolo 10
Articolo 10, paragrafo 4		Articolo 11
Articolo 10 bis		Articolo 13
Articolo 10 quater		Articolo 14
Articolo 17, paragrafo 1, primo comma		Articolo 30
Articolo 17, paragrafo 1, secondo comma		Articolo 33, paragrafi 1 e 2, e articolo 35
Articolo 17, paragrafo 2		Articolo 33, paragrafo 3
Articolo 18		Articolo 33, paragrafo 4

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 19, paragrafo 1		Articolo 29, paragrafo 1, lettere a), b) e c)
	Articolo 23, paragrafo 1	Articolo 48, paragrafi 1 e 2
	Articolo 23, paragrafo 2, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)	Articolo 48, paragrafo 3
	Articolo 23, paragrafo 2, secondo comma	Articolo 48, paragrafo 4
	Articolo 23, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 48, paragrafo 5
	Articolo 24	Articolo 48, paragrafo 6
	Articolo 28, paragrafo 1, secondo comma	Articolo 49, paragrafo 1
	Articolo 28, paragrafo 2	Articolo 49, paragrafo 2
	Articolo 28, paragrafo 3, prima frase	Articolo 49, paragrafo 3
	Articolo 29, terzo comma	Articolo 49, paragrafo 4
Articolo 20, primo comma		Articolo 8
Articolo 21		Articolo 43
Articolo 21 bis, primo comma		Articolo 44, paragrafo 1, lettere da a) a f)
Articolo 21 bis, secondo comma		Articolo 44, paragrafo 2
Articolo 22		Articolo 45, paragrafi 1 e 2
Articolo 26, paragrafo 1		Articolo 47, paragrafo 1, lettere a), b) e c)
Articolo 26, paragrafi 2 e 3		Articolo 47, paragrafi 2 e 3
Articolo 6, paragrafo 1 bis		Articolo 56, paragrafo 1
Articolo 23 bis, primo comma		Articolo 56, paragrafo 2
Articolo 8, paragrafo 2		Articolo 56, paragrafo 6
Articolo 23 bis, terzo comma		Articolo 56, paragrafo 9
Articolo 25		Articolo 61
Articolo 70		Articolo 50
Articolo 71, paragrafo 1		Articolo 51, paragrafo 1, lettere da a) a d)
Articolo 71, paragrafo 2		Articolo 51, paragrafo 3
Articolo 71, paragrafo 3		Articolo 51, paragrafo 4
Articolo 71, paragrafi 4 e 5		Articolo 51, paragrafi 5 e 6
Articolo 72		Articolo 52
Articolo 73		Articolo 53
Articolo 74		Articolo 54
Articolo 74 bis		Articolo 55
Articolo 11, primo comma, frase introduttiva		Articolo 62, paragrafo 1
Articolo 11, secondo comma		Articolo 62, paragrafo 2
Articolo 11, quarto comma		Articolo 62, paragrafo 3
Articolo 58		Articolo 63, paragrafo 1
Articolo 63, paragrafo 2, primo comma, prima frase		Articolo 63, paragrafo 2

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 58		Articolo 63, paragrafo 4
Articolo 59, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva		Articolo 64, paragrafo 1
Articolo 59, paragrafo 1, terzo comma		Articolo 64, paragrafo 2
Articolo 59, paragrafo 3		Articolo 64, paragrafo 3
Articolo 54, frase introduttiva		Articolo 65, paragrafo 1
Articolo 54 bis		Articolo 67
Articolo 66		Articolo 68, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 67		Articolo 68, paragrafo 4
Articolo 56		Articolo 70
Articolo 56 bis		Articolo 71
Articolo 57		Articolo 72
Articolo 62		Articolo 73
Articolo 63, paragrafo 1, commi primo e secondo		Articolo 74, paragrafi 1 e 2
Articolo 63, paragrafo 2, primo comma, seconda frase		Articolo 74, paragrafo 3
Articolo 63, paragrafo 3, seconda frase		Articolo 74, paragrafo 4
Articolo 63, paragrafo 3, prima frase		Articolo 75, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 61		Articolo 76
Articolo 60		Articolo 78
Articolo 64		Articolo 79
Articolo 65		Articolo 77
Articolo 10, paragrafo 5		Articolo 81, paragrafo 2, lettera d)
Articolo 10, paragrafo 6		Articolo 85
Articolo 27		Articolo 37
Articolo 28, paragrafo 1		Articolo 34, paragrafi 1 e 2, e articolo 36, paragrafi 1 e 2
Articolo 28, paragrafo 2		Articolo 36, paragrafi 5 e 6
Articolo 28, paragrafo 3		Articolo 34, paragrafo 5
Articolo 28, paragrafi 4 e 5		Articolo 34, paragrafi 6 e 7, e articolo 36, paragrafi 6 e 8
Articolo 29, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 38, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 29, paragrafo 4, prima frase		Articolo 38, paragrafo 4
Articolo 29, paragrafo 6		Articolo 38, paragrafo 5
Articolo 30, paragrafo 1		Articolo 39
Articolo 30, paragrafo 2		Articolo 40
Articolo 32, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 41, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 32, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)		Articolo 41, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 32, paragrafo 4, commi secondo e terzo		Articolo 41, paragrafo 4, commi secondo e terzo
Articolo 32, paragrafo 5		Articolo 41, paragrafo 5
Articolo 33		Articolo 42
Articolo 81, terzo comma		Articolo 56, paragrafo 3, secondo comma
	Articolo 33	Articolo 59
	Articolo 35	Articolo 60
Articolo 34		Articolo 42
	Articolo 36, paragrafo 1	Articolo 86, paragrafo 1
	Articolo 36, paragrafo 2	Articolo 86, paragrafo 2
	Articolo 36, paragrafo 3	Articolo 86, paragrafo 3
	Articolo 36, paragrafo 5	Articolo 86, paragrafo 4
Articolo 22 bis, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)		Articolo 87, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 22 bis, secondo comma		Articolo 87, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 22 bis, paragrafi 2 e 3		Articolo 87, paragrafi 2 e 3
Articolo 22 ter		Articolo 88
Articolo 22 quater		Articolo 89
Articolo 23, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 90, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 23, paragrafo 4, primo comma		Articolo 90, paragrafo 4, prima frase
Articolo 23, paragrafo 4, secondo comma		Articolo 90, paragrafo 5
Articolo 23 ter, paragrafo 1		Articolo 92, paragrafo 2
Articolo 23 ter, paragrafo 2		Articolo 92, paragrafo 3, prima e seconda frase
Articolo 23 ter, paragrafo 2 bis		Articolo 92, paragrafo 4, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 35		Articolo 93
	Articolo 45, paragrafo 1	Articolo 94, paragrafo 1
	Articolo 46, paragrafo 3	Articolo 94, paragrafo 3
	Articolo 46, paragrafo 4	Articolo 94, paragrafo 4
	Articolo 46, paragrafo 5	Articolo 94, paragrafo 5
Articolo 31, paragrafo 1, primo comma		Articolo 95, paragrafo 1, primo comma, prima frase
		Articolo 95, paragrafo 1, primo comma, seconda frase
Articolo 31, paragrafo 1, commi dal secondo al quinto		Articolo 95, paragrafo 1, commi dal secondo al quinto
Articolo 31, paragrafi 2, 3 e 4		Articolo 95, paragrafi 2, 3 e 4
Articolo 101		Articolo 96
Articolo 102, primo comma, lettere da a) a e)		Articolo 97, paragrafo 1

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 102, secondo comma		Articolo 97, paragrafo 2
Articolo 103		Articolo 98
Articolo 104, paragrafi 1 e 2		Articolo 99, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 104, paragrafo 3, primo comma		Articolo 99, paragrafo 4
Articolo 104, paragrafo 3, secondo comma		Articolo 99, paragrafo 5
Articolo 104, paragrafo 4		Articolo 99, paragrafo 6
Articolo 104 bis		Articolo 100
Articolo 105		Articolo 101
Articolo 106		Articolo 102, paragrafo 1, frase introduttiva, lettere da a) a c) e lettera e)
Articolo 107 terdecies		Articolo 103
Articolo 106 bis		Articolo 104
Articolo 107		Articolo 105, paragrafi da 1 a 5
Articolo 107bis, paragrafo 1, primo comma, prima frase		Articolo 106, paragrafo 1, primo comma, prima frase
Articolo 107bis, paragrafo 1, primo comma, seconda frase		Articolo 106, paragrafo 1, primo comma, terza frase
Articolo 107 bis, paragrafo 1, secondo comma		Articolo 106, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 107 bis, paragrafi da 2 a 6		Articolo 106, paragrafi da 2 a 6
Articolo 107 ter, paragrafo 1, primo comma		Articolo 107, paragrafo 1, primo comma
Articolo 107 ter, paragrafo 1, commi secondo e terzo		Articolo 107, paragrafo 2
Articolo 107 ter, paragrafi 2 e 3		Articolo 107, paragrafi 3 e 4
Articolo 107 quater		Articolo 108
Articolo 107 quinquies		Articolo 109
Articolo 107 sexies		Articolo 110
Articolo 107 septies		Articolo 111
Articolo 107 octies		Articolo 112
Articolo 107 nonies		Articolo 113
Articolo 107 decies		Articolo 114
Articolo 107 undecies		Articolo 115
Articolo 107 duodecies		Articolo 116
Articolo 107 quaterdecies		Articolo 117
Articolo 107 quindecies		Articolo 118
Articolo 107 sexdecies		Articolo 119
Articolo 107 septdecies		Articolo 120
Articolo 107 octodecies		Articolo 121
Articolo 108		Articolo 122
Articolo 108 bis		Articolo 123
Articolo 108 ter		Articolo 124

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 13		Articolo 125
Articolo 14		Articolo 126
Articolo 15		Articolo 127
Articolo 39		Articolo 128
Articolo 68		Articolo 129
Articolo 69		Articolo 130
Articolo 100		Articolo 131
Articolo 124		Articolo 132
Articolo 16, paragrafi 1 e 2		Articolo 133
Articolo 16, paragrafo 3, articolo 53, 85 e 119		Articolo 133, paragrafo 3
Articolo 16 bis		Articolo 134
Articolo 16 ter		Articolo 135
Articolo 16 quater		Articolo 136
Articolo 16 quinquies		Articolo 137
Articolo 16 sexies		Articolo 138
Articolo 16 septies		Articolo 139
Articolo 16 octies		Articolo 140
Articolo 16 nonies, paragrafo 1		Articolo 141, paragrafo 1
Articolo 16 nonies, paragrafo 2		Articolo 141, paragrafo 2, commi primo e secondo
Articolo 16 nonies, paragrafo 2, quinto comma		Articolo 141, paragrafo 2, terzo comma
Articolo 16 nonies, paragrafi 3 e 4		Articolo 141, paragrafi 3 e 4
Articolo 40, paragrafo 1		Articolo 142, paragrafo 1
Articolo 40, paragrafo 2, primo comma		Articolo 142, paragrafo 2
Articolo 40, paragrafo 2, secondo comma		Articolo 142, paragrafo 3, frase introduttiva e lettera a)
Articolo 40, paragrafo 3		Articolo 142, paragrafo 4
Articolo 40, paragrafo 4		Articolo 142, paragrafo 5
Articolo 41, primo comma		Articolo 143, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere a), b) e c)
Articolo 41, secondo comma		Articolo 143, paragrafo 2
Articolo 42		Articolo 144, paragrafo 1, primo comma, e articolo 144, paragrafi 2 e 3
Articolo 43		Articolo 144, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 44		Articolo 145
Articolo 45		Articolo 146
Articolo 46		Articolo 147, paragrafi 1 e 2
Articolo 47 bis		Articolo 149
Articolo 52 ter, paragrafo 1		Articolo 150, paragrafo 1
Articolo 118 ter		Articolo 150, paragrafo 2

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 52 ter, paragrafo 2		Articolo 150, paragrafo 3
Articolo 48, paragrafi 1 e 2		Articolo 151, paragrafi 1 e 2
Articolo 49, paragrafo 1		Articolo 152, paragrafo 1
Articolo 51		Articolo 153, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 52		Articolo 154
Articolo 52 bis		Articolo 157
Articolo 47, dal primo al quarto comma		Articolo 160
Articolo 47, quinto comma		Articolo 161
Articolo 127		Articolo 155
Articolo 46 bis		Articolo 156
Articolo 52 bis		Articolo 157
Articolo 46 ter, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 158, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 46 ter, paragrafo 4		Articolo 158, paragrafo 4
Articolo 111 ter		Articolo 159
Articolo 76		Articolo 162
Articolo 77		Articolo 163
Articolo 78		Articolo 165, paragrafo 1, seconda frase
Articolo 79		Articolo 164
Articolo 80		Articolo 166, paragrafi da 1 a 4
Articolo 81		Articolo 167
Articolo 82		Articolo 168
Articolo 83		Articolo 169
Articolo 85 bis		Articolo 170
Articolo 85 ter, paragrafo 1		Articolo 171, paragrafo 1
Articolo 85 ter, paragrafo 2, commi primo e terzo		Articolo 171, paragrafo 2
Articolo 85 ter, paragrafi 3 e 4		Articolo 171, paragrafi 3 e 4
Articolo 85 quater, paragrafi 1 e 2		Articolo 172, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 6		Articolo 172, paragrafo 3
Articolo 85 quater, paragrafo 3		Articolo 173, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 4		Articolo 174, paragrafo 1
Articolo 85 quater, paragrafo 5		Articolo 174, paragrafo 2
Articolo 85 quinquies		Articolo 174, paragrafo 3
Articolo 86		Articolo 175
Articolo 87		Articolo 176, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 88		Articolo 177
Articolo 89		Articolo 178
Articolo 90		Articolo 179
Articolo 91		Articolo 180

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 92		Articolo 181
Articolo 93		Articolo 182
Articolo 94		Articolo 183
Articolo 95		Articolo 184
Articolo 96, paragrafo 1		Articolo 185, paragrafo 1
Articolo 96, paragrafo 2		Articolo 185, paragrafo 3
Articolo 97		Articolo 186
Articolo 98		Articolo 187
Articolo 111, paragrafo 1		Articolo 188, paragrafi 1, 2 e 6
Articolo 111, paragrafo 1 bis		Articolo 188, paragrafo 3, lettera a)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, primo comma		Articolo 188, paragrafo 3, lettera b)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, secondo comma, lettere a) e b)		Articolo 188, paragrafo 5, lettere b), d) e f)
Articolo 111, paragrafo 1 quater		Articolo 188, paragrafo 6
Articolo 111, paragrafo 1 quinquies		Articolo 188, paragrafo 5, lettera g)
Articolo 111, paragrafo 1 octies		Articolo 188, paragrafo 7
Articolo 111, paragrafo 1 nonies		Articolo 188, paragrafo 8
Articolo 111, paragrafo 3, primo comma		Articolo 188, paragrafo 9
Articolo 111, paragrafo 3, secondo comma		Articolo 188, paragrafo 10
Articolo 111, paragrafo 3, terzo comma		Articolo 188, paragrafo 11
Articolo 111, paragrafo 4		Articolo 188, paragrafo 12
Articolo 111, paragrafo 5, primo comma		Articolo 188, paragrafo 13
Articolo 111, paragrafo 6		Articolo 188, paragrafo 15
Articolo 111, paragrafo 7		Articolo 188, paragrafo 16
Articolo 111, paragrafo 8		Articolo 188, paragrafo 17
Articolo 111 bis, primo comma		Articolo 190, paragrafo 1
Articolo 111 bis, secondo comma		Articolo 190, paragrafo 2
Articolo 112		Articolo 191
Articolo 113		Articolo 192
Articolo 114		Articolo 193
Articolo 115		Articolo 194
Articolo 116, primo comma		Articolo 195, paragrafo 1
Articolo 116, commi secondo e terzo		Articolo 195, paragrafi 3 e 4
Articolo 118, paragrafo 1		Articolo 195, paragrafo 5
Articolo 117, paragrafo 1		Articolo 196, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere da a) a e)
Articolo 117, paragrafi 2 e 3		Articolo 196, paragrafi 2 e 3
Articolo 117 bis, paragrafi da 1 a 3		Articolo 197
Articolo 118, paragrafo 2		Articolo 198

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 126		Articolo 199
Articolo 118 bis		Articolo 206
Articolo 118 quater		Articolo 201, paragrafo 2
Articolo 122		Articolo 202
Articolo 123		Articolo 203
Articolo 125		Articolo 204
Articolo 126 bis, paragrafi da 1 a 4		Articolo 205
Articolo 126 ter		Articolo 208
Articolo 127 ter		Articolo 207
Articolo 5 bis		Articolo 209, paragrafo 1
Articolo 8, paragrafo 2 bis, e paragrafo 2 ter, primo comma		Articolo 209, paragrafo 2, primo comma
Articolo 8, paragrafo 2 ter, secondo comma		Articolo 209, paragrafo 2, secondo comma
Articolo 18 bis, paragrafi 1 e 2		Articolo 209, paragrafi 3 e 4
Articolo 20, secondo comma		Articolo 209, paragrafo 5
Articolo 40, paragrafo 1 bis, primo comma		Articolo 209, paragrafo 6
Articolo 40, paragrafo 3 bis		Articolo 209, paragrafo 7
Articolo 48, paragrafo 3		Articolo 209, paragrafo 8
Articolo 104, paragrafo 3, terzo comma		Articolo 209, paragrafo 9
Articolo 127 quinquies, paragrafo 1		Articolo 209, paragrafo 10
Articolo 111 quater		Articolo 210
Articolo 8, paragrafo 2 ter		Articolo 211, paragrafo 1
Articolo 20, secondo comma		Articolo 211, paragrafo 2
Articolo 40, paragrafo 1 bis		Articolo 211, paragrafo 3
Articolo 40, paragrafo 3 bis		Articolo 211, paragrafo 4
Articolo 126 quater		Articolo 211, paragrafo 5
Articolo 127 quinquies		Articolo 211, paragrafo 9
Articolo 127 quater		Articolo 212
Articolo 120		Articolo 213
Articolo 121, paragrafo 1		Articolo 214, paragrafo 1
Articolo 121, paragrafo 2, primo comma		Articolo 214, paragrafo 2
Articolo 121, paragrafo 3, primo comma		Articolo 214, paragrafo 3
Articolo 121, paragrafo 4		Articolo 214, paragrafo 4
Articolo 121 bis		Articolo 215
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da a) a c)		Allegato I, punti 1), 2) e 3)
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da d) a i)		Allegato I, punti da 6) a 12)
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da i bis) a m)		Allegato I, punti da 14) a 20)
Articolo 9		Allegato I, punto 22)
Allegato I		Allegato II
Articolo 49, paragrafo 2		Allegato IV, punto 1)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 49, paragrafo 2		Allegato IV, punto 4)
Articolo 49, paragrafo 3, primo comma		Allegato IV, punto 5)
Articolo 50, paragrafo 1		Allegato IV, punto 6)
Articolo 50, paragrafo 2, primo comma		Allegato IV, punto 7)
Articolo 54		Articolo 65; allegato V
Articolo 11		Allegato VI
Articolo 59		Allegato VII, punti da 1) a 7)