Trattandosi di un semplice strumento di documentazione, esso non impegna la responsabilità delle istituzioni

►B DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 6 novembre 2001

recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

(GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67)

Modificata da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
►M1	Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003	L 33	30	8.2.2003
►M2	Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003	L 159	46	27.6.2003
►M3	Direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004	L 136	85	30.4.2004
►M4	Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004	L 136	34	30.4.2004
►M5	Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006	L 378	1	27.12.2006
►M6	Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007	L 324	121	10.12.2007
►M7	Direttiva 2008/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 marzo 2008	L 81	51	20.3.2008

Rettificato da:

►C1 Rettifica, GU L 87 del 31.3.2009, pag. 174 (1394/2007)

▼B

DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 6 novembre 2001

recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione,

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

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

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ([3]), la direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali ([4]), la seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali ([5]), la direttiva 89/342/CEE del Consiglio, del 3 maggio 1989, che estende il campo di applicazione delle direttiva 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i medicinali immunologici costituiti da vaccini, tossine, sieri o allergeni ([6]), la direttiva 89/343/CEE del Consiglio, del 3 maggio 1989, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci ([7]), la direttiva 89/381/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1989, che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali e che fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani ([8]), la direttiva 92/25/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano ([9]), la direttiva 92/26/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente la classificazione in materia di fornitura dei medicinali per uso umano ([10]), la

([1]) GU C 75 del 15.3.2000, pag. 11.
([2]) Parere del Parlamento europeo del 3 luglio 2001 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 27 settembre 2001.
([3]) GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).
([4]) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9).
([5]) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2000/38/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 28).
([6]) GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14.
([7]) GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16.
([8]) GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44.
([9]) GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1.
([10]) GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5.

▼B

direttiva 92/27/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente l'etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano ([1]), la direttiva 92/28/CEE del Consiglio, del 31 marzo 1992, concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano ([2]) e la direttiva 92/73/CEE del Consiglio, del 22 settembre 1992, che amplia il campo d'applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE concernenti il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali e che fissa disposizioni complementari per i medicinali omeopatici ([3]) hanno subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, a fini di razionalità e chiarezza, procedere alla codificazione delle suddette direttive riunendole in un unico testo.

(2) Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica.

(3) Tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità.

(4) Le disparità fra talune disposizioni nazionali e, in particolare, fra le disposizioni relative ai medicinali, eccettuate le sostanze o composizioni che sono derrate alimentari, alimenti destinati agli animali o prodotti d'igiene hanno per effetto di ostacolare gli scambi dei medicinali nella Comunità, e esse hanno, pertanto, un'incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno.

(5) Occorre, di conseguenza, eliminare questi ostacoli e per conseguire tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni.

(6) Per ridurre le disparità che sussistono occorre stabilire le norme relative al controllo dei medicinali e inoltre precisare i compiti che spettano alle autorità competenti degli Stati membri per garantire il rispetto delle disposizioni di legge.

(7) I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali.

(8) Le norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo dei medesimi e, pertanto, per la salvaguardia della salute pubblica, sono atti a facilitare la circolazione dei medicinali in quanto fissano regole comuni per l'esecuzione delle prove, la costituzione dei fascicoli e l'istruzione delle domande.

(9) L'esperienza ha dimostrato la necessità di precisare ancora meglio i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e/o cliniche ai fini dell'autorizzazione di un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato, senza peraltro svantaggiare le ditte innovatrici.

(10) Tuttavia considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità.

(11) L'adozione delle stesse norme e protocolli da parte di tutti gli Stati membri permetterà alle competenti autorità di giudicare sulla

([1]) GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8.
([2]) GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13.
([3]) GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8.

▼B

base di prove uniformi e secondo criteri comuni, contribuendo in tal modo a prevenire le divergenze di valutazione.

(12) Ad eccezione dei medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione comunitaria centralizzata, istituita con il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ([1]), un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale rilasciata da uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano fondati motivi di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la sanità pubblica. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati; che tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.

(13) A tal fine, è opportuno istituire un comitato per le specialità medicinali facente capo all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.

(14) La presente direttiva costituisce una tappa importante nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali; tuttavia tenuto conto dell'esperienza acquisita, in particolare in seno al comitato per le specialità medicinali, potrebbero rivelarsi necessarie nuove misure per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti.

(15) Per garantire una migliore tutela della sanità pubblica ed evitare un'inutile duplicazione dei lavori d'istruzione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, gli Stati membri devono elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni; inoltre uno Stato membro deve poter sospendere l'istruzione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale già oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.

(16) A seguito dell'instaurazione del mercato interno sarà possibile soprassedere a controlli specifici che garantiscono la qualità dei medicinali importati da paesi terzi solo se la Comunità abbia già preso le opportune disposizioni per accertarsi che i necessari controlli siano stati effettuati nel paese di esportazione.

(17) È necessario adottare disposizioni specifiche per i medicinali immunologici, omeopatici, radiofarmacologici nonché per i medicinali derivati dal sangue umano o dal plasma umano.

(18) Tutte le norme relative ai radiofarmaci devono tenere conto della direttiva 84/466/Euratom del Consiglio, del 3 settembre 1984, che stabilisce le misure fondamentali relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami e a trattamenti clinici ([2]). Esse devono anche tenere conto della direttiva 80/836/Euratom del Consiglio, del 15 luglio 1980, che modifica le direttive che

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

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

▼B

fissano le norme fondamentali relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti ([1]), il cui scopo è di evitare l'esposizione dei lavoratori e dei pazienti a dosi eccessive o inutilmente elevate di radiazioni ionizzanti, e in particolare dell'articolo 5, lettera c), che prescrive un'autorizzazione preventiva per l'addizione di sostanze radioattive nei medicinali nonché per l'importazione di tali medicinali.

(19) La Comunità sostiene appieno gli sforzi del Consiglio d'Europa per incentivare la donazione volontaria e non remunerata di sangue o di plasma allo scopo di rendere autosufficiente tutta la Comunità nell'approvvigionamento di prodotti a base di sangue ed assicurare il rispetto dei principi etici nel commercio di sostanze terapeutiche di origine umana.

(20) Le norme che consentono di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali derivati da sangue o da plasma umani devono essere applicate allo stesso modo sia agli stabilimenti pubblici che a quelli privati, nonché al sangue e al plasma importati dai paesi terzi.

(21) In considerazione delle caratteristiche particolari dei medicinali omeopatici, quali il loro bassissimo tenore di principi attivi e la difficoltà di applicare loro la convenzionale metodologia statistica relativa alle prove cliniche, appare opportuno istituire una procedura specifica semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici immessi in commercio senza particolari indicazioni terapeutiche ed in una forma farmaceutica ed un dosaggio che non presentino alcun rischio per il paziente.

(22) I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, per quanto riguarda la registrazione e l'autorizzazione di immissione in commercio, a medicinali omeopatici.

(23) È opportuno fornire innanzi tutto ai consumatori di medicinali omeopatici un'indicazione molto chiara circa il carattere omeopatico degli stessi nonché sufficienti garanzie di qualità e di innocuità.

(24) È necessario armonizzare le norme riguardanti la fabbricazione, il controllo e l'ispezione dei medicinali omeopatici allo scopo di consentire la circolazione nell'intera Comunità di medicinali sicuri e di buona qualità.

(25) Per un medicinale omeopatico immesso sul mercato con indicazioni terapeutiche o in forma farmaceutica che presenti rischi potenziali, da valutarsi in relazione all'effetto terapeutico atteso, si devono applicare le norme comuni che disciplinano l'autorizzazione ad immettere sul mercato un medicinale. Che gli Stati membri in cui esiste una tradizione omeopatica devono in particolare poter applicare norme speciali per valutare i risultati delle prove volte ad accertare la sicurezza e l'efficacia di tali medicinali, purché notifichino tali norme alla Commissione.

(26) Per facilitare la circolazione dei medicinali ed evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro vengano ripetuti in un altro Stato membro, occorre determinare le condizioni minime di fabbricazione e di importazione dai paesi terzi, nonché di concessione della relativa autorizzazione.

(27) È necessario che, negli Stati membri, la sorveglianza e il controllo della fabbricazione dei medicinali siano effettuati da soggetti in possesso dei requisiti minimi di qualificazione.

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

▼B

(28) Per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immunologico o derivato dal sangue o dal plasma umani, il fabbricante deve dimostrare di poter ottenere costantemente partite omogenee fra di loro. Per quanto riguarda i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, egli deve inoltre dimostrare, per quanto lo consentano gli sviluppi della tecnica, che questi sono esenti da contaminanti virali specifici.

(29) Occorre armonizzare le condizioni di fornitura di medicinali al pubblico.

(30) A tale riguardo chiunque si sposti all'interno della Comunità ha il diritto di recar seco per il proprio uso personale una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti. Deve essere parimenti possibile ad una persona residente in uno Stato membro farsi inviare da un altro Stato membro un quantitativo ragionevole di medicinali destinati al proprio uso personale.

(31) In forza del regolamento (CEE) n. 2309/93 alcuni medicinali sono soggetti ad autorizzazione comunitaria per l'immissione in commercio. In tale ambito è opportuno stabilire la classificazione in materia di fornitura dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali verranno prese le decisioni comunitarie.

(32) In un primo tempo è pertanto opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi alla classificazione in materia di fornitura dei medicinali nella Comunità o nello Stato membro interessato, ispirandosi ai principi già definiti a questo proposito dal Consiglio d'Europa nonché ai lavori di armonizzazione svolti nell'ambito delle Nazioni Unite per quanto riguarda gli stupefacenti e le sostanze psicotrope.

(33) Le disposizioni sulla classificazione in materia di fornitura dei medicinali non incidono sulle disposizioni dei regimi nazionali di sicurezza sociale relative al rimborso o al pagamento dei medicinali soggetti a prescrizione medica.

(34) Numerose operazioni di distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano potranno interessare simultaneamente diversi Stati membri.

(35) È opportuno esercitare un controllo su tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nella Comunità fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali stessi siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate; le disposizioni la cui adozione risulta opportuna a tale scopo agevoleranno notevolmente il ritiro dal mercato di prodotti difettosi e consentiranno di lottare in modo più efficace contro le contraffazioni.

(36) Chiunque partecipi alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali deve essere titolare di un'autorizzazione specifica. È tuttavia opportuno dispensare da questa autorizzazione i farmacisti e le persone che sono autorizzate a fornire medicinali al pubblico e si limitano a tale attività; al fine di garantire il controllo di tutta la catena di distribuzione dei medicinali, è peraltro necessario che i farmacisti e le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico tengano e conservino registri nei quali siano riportate le transazioni in entrata.

(37) L'autorizzazione di cui sopra va subordinata a determinate prescrizioni fondamentali, di cui lo Stato membro interessato deve verificare il rispetto. Ogni Stato membro deve riconoscere le autorizzazioni rilasciate dagli altri Stati membri.

(38) Taluni Stati membri impongono determinati obblighi di servizio pubblico ai grossisti che forniscono medicinali ai farmacisti ed alle persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico. Gli Stati

▼B

membri devono poter applicare questi obblighi ai grossisti stabiliti sul loro territorio. Devono altresì poterli applicare ai grossisti degli altri Stati membri, purché non impongano obblighi più rigorosi di quelli che prescrivono ai propri grossisti e sempreché risultino giustificati da motivi di tutela della salute pubblica e siano proporzionati all'obiettivo cui si riferisce tale tutela.

(39) È opportuno precisare le modalità secondo cui deve essere realizzata l'etichettatura e redatto il foglietto illustrativo.

(40) Le disposizioni relative alle informazioni da fornire ai pazienti devono garantire un livello elevato di tutela dei consumatori, così da permettere un impiego corretto dei medicinali sulla base di informazioni complete e comprensibili.

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

(42) La presente direttiva deve far salva l'applicazione delle misure adottate in forza della direttiva 84/450/CEE del Consiglio, del 10 settembre 1984, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri in materia di pubblicità ingannevole ([1]).

(43) Tutti gli Stati membri hanno altresì adottato misure specifiche per la pubblicità per i medicinali; che tali misure presentano disparità che incidono sul funzionamento del mercato interno in quanto la pubblicità diffusa in uno Stato membro potrebbe avere effetti in altri Stati membri.

(44) La direttiva 89/552/CEE del Consiglio, del 3 ottobre 1989, relativa al coordinamento di determinate disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri concernenti l'esercizio delle attività televisive ([2]) vieta la pubblicità televisiva dei medicinali disponibili soltanto dietro presentazione di ricetta medica nello Stato membro che è competente per l'emittente televisiva. Occorre generalizzare questo principio e applicarlo ad altri mezzi di comunicazione.

(45) La pubblicità presso il pubblico di medicinali che possono essere venduti senza prescrizione medica potrebbe, se eccessiva e sconsiderata, incidere negativamente sulla salute pubblica; tale pubblicità, se autorizzata, deve pertanto essere conforme ad alcuni criteri essenziali che occorre definire.

(46) Peraltro deve essere vietata la distribuzione gratuita di campioni al pubblico a scopi promozionali.

(47) La pubblicità dei medicinali presso le persone autorizzate a prescriverli o a fornirli contribuisce all'informazione di dette persone. Occorre tuttavia assoggettarla a requisiti severi ed a un controllo effettivo ispirandosi in particolare ai lavori realizzati dal Consiglio d'Europa.

(48) La pubblicità per i medicinali deve essere sottoposta ad un controllo adeguato ed efficace; in proposito, è opportuno ispirarsi ai meccanismi di controllo introdotti dalla direttiva 84/450/CEE.

(49) Gli informatori scientifici svolgono un ruolo importante nella promozione dei medicinali. È pertanto opportuno imporre loro alcuni obblighi, in particolare l'obbligo di consegnare alla persona visitata il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

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

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

▼B

(50) Le persone autorizzate a prescrivere medicinali devono poter svolgere tale compito con assoluta obiettività, senza essere influenzate da incentivi finanziari diretti o indiretti.

(51) È opportuno prevedere la possibilità di offrire campioni gratuiti di medicinali, nel rispetto di determinati requisiti restrittivi, alle persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali affinché possano familiarizzarsi con le novità farmaceutiche ed acquisire esperienza circa il loro impiego.

(52) È necessario che le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali dispongano di fonti di informazioni imparziali e obiettive sui medicinali disponibili sul mercato. Che spetta, tuttavia, agli Stati membri prendere le misure opportune a tal fine, in funzione della loro situazione particolare.

(53) È opportuno che tutte le imprese produttrici o importatrici di medicinali istituiscano un sistema atto ad assicurare che le informazioni comunicate su un dato medicinale siano conformi alle condizioni di impiego approvate.

(54) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali in commercio occorre assicurare il costante adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei sistemi di farmacovigilanza nella Comunità.

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

(56) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali in commercio nella Comunità è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.

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

(58) È opportuno che i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio effettuino attivamente una farmacovigilanza costante e responsabile sui medicinali che immettono sul mercato.

(59) È opportuno adottare le misure necessarie per l'applicazione della presente direttiva conformemente alla decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze d'esecuzione conferite alla Commissione ([1]).

(60) Alla Commissione deve essere conferita la competenza ad adottare le necessarie modificazioni dell'allegato I, al fine di adattarlo al progresso scientifico e tecnico.

(61) La presente direttiva si deve applicare fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione delle direttive di cui all'allegato II, parte B,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

TITOLO I

DEFINIZIONI

Articolo 1

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

([1]) GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

▼M4

———————

2) *medicinale:*

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

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

▼B

3) *sostanza:*

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

— umana, come:

il sangue umano e suoi derivati,

— animale, come:

microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue,

— vegetale, come:

microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione,

— chimica, come:

elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi.

4) *medicinale immunologico:*

ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni:

a) i vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare:

i) gli agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva, quali il vaccino anticolerico, il BCG, il vaccino antipolio, il vaccino antivaioloso;

ii) gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità comprendenti tra l'altro la tubercolina e la tubercolina PPD, le tossine utilizzate per i test di Schick e Dick, la brucellina;

iii) gli agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva quali l'antitossina difterica, la globulina antivaiolosa, la globulina antilinfocitica.

b) gli allergeni sono qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.

▼M6

4 *bis*) *medicinale per terapia avanzata:*

un prodotto quale definito all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate [1].

▼M4

5) *medicinale omeopatico:*

ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza omeopatici secondo un processo di fabbrica-

[1] GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.

▼M4

zione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente negli Stati membri; un medicinale omeopatico può contenere più principi.

▼B

6) *radiofarmaco:*

qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario.

7) *generatore di radionuclidi:*

qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco.

8) ►M4 *kit* ◄*:*

qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione.

9) *precursore di radionuclidi:*

qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione.

10) *medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani:*

medicinali a base di costituenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori di coagulazione e le immunoglobuline di origine umana.

11) *effetto collaterale negativo:*

la reazione nociva e non voluta ad un medicinale che si verifica a dosi normalmente somministrate a soggetti umani a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche.

12) *grave effetto collaterale negativo:*

l'effetto collaterale negativo che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

13) *effetto collaterale negativo inatteso:*

l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

14) *rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:*

i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 104.

15) *studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione:*

lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione.

16) *abuso di medicinali:*

l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico.

17) *distribuzione all'ingrosso di medicinali:*

qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o

▼B

esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate, nello Stato membro interessato, a fornire medicinali al pubblico.

18) *obbligo di servizio pubblico:*

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

▼M4

18 bis) *rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*

la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato.

▼B

19) *prescrizione medica:*

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

▼M4

20) *denominazione del medicinale:*

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

▼B

21) *denominazione comune:*

la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero, in mancanza di essa, la denominazione comune consuetudinaria.

22) *dosaggio del medicinale:*

il tenore, in sostanze attive, espresso in quantità per unità di dose, per unità di volume o di peso in funzione della presentazione.

23) *confezionamento primario:*

il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale.

24) *imballaggio esterno:*

l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario.

25) *etichettatura:*

le diciture iscritte sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario.

26) *foglietto illustrativo:*

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

▼M4

27) *agenzia:*

l'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 ([1]).

([1]) GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

▼M4

28) *rischi connessi all'utilizzazione del medicinale:*

— ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica;

— ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente.

28 bis) *rapporto rischio/beneficio:*

una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti al punto 28, primo trattino.

▼M3

29) *medicinale vegetale tradizionale:*

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

30) *medicinale vegetale:*

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

31) *sostanze vegetali:*

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

32) *preparati vegetali:*

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

▼B

TITOLO II

CAMPO D'APPLICAZIONE

▼M4

Articolo 2

1. La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale.

2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni della presente direttiva.

3. Nonostante il paragrafo 1 e l'articolo 3, punto 4, il titolo IV della presente direttiva si applica ai medicinali destinati unicamente all'esportazione e ai prodotti intermedi.

▼B

Articolo 3

La presente direttiva non si applica a quanto segue:

1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale);

2) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale);

▼M4

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

▼B

4) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato;

5) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;

▼M4

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

▼M6

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

La fabbricazione di questi prodotti è autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro. Gli Stati membri provvedono affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità di cui al presente paragrafo, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ([2]).

▼B

Articolo 4

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

2. La presente direttiva non osta all'applicazione della decisione 86/346/CEE del Consiglio, del 25 giugno 1986, che accetta a nome della Comunità l'accordo europeo per lo scambio delle sostanze terapeutiche di origine umana ([3]).

([1]) GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.
([2]) GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 1901/2006 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).
([3]) GU L 207 del 30.7.1986, pag. 1.

▼B

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

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

▼M6

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

▼M4

Articolo 5

1. Uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità.

2. Gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

3. Fatto salvo il paragrafo 1, gli Stati membri definiscono disposizioni per assicurare che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. Tali disposizioni si applicano indipendentemente dal rilascio di un'autorizzazione nazionale o comunitaria.

4. Il paragrafo 3 non comprende la responsabilità per danno da prodotti difettosi, come previsto dalla direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi ([1]).

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

▼B

TITOLO III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

CAPO 1

Autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 6

▼M5

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

▼M4

Quando per un medicinale è stata rilasciata una autorizzazione iniziale all'immissione in commercio ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1.

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

▼B

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

Articolo 7

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

Articolo 8

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

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

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

[1] GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1.

▼B

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

▼M4

b) denominazione del medicinale;

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

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

▼B

d) descrizione del modo di fabbricazione;

e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;

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

▼M4

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

h) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

i) risultati:

— delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche),

— delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche),

— delle sperimentazioni cliniche;

i bis) descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente;

i ter) dichiarazione che certifica che tutte le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nella direttiva 2001/20/CE;

j) riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto a norma dell'articolo 11, un modello del confezionamento esterno, con le indicazioni di cui all'articolo 54, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 55, nonché il foglietto illustrativo conforme all'articolo 59;

▼B

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

l) copia di ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente secondo l'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 21, copia del foglietto illustrativo proposto in conformità dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 61, nonché i particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione,

▼B

sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.

Queste informazioni sono aggiornate regolarmente;

▼M4

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

n) certificazione che il richiedente dispone di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e dei mezzi necessari a segnalare eventuali effetti collaterali negativi, che si sospetta si siano verificati nella Comunità o in un paese terzo.

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

▼B

Articolo 9

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

— una descrizione generale del sistema con una dettagliata descrizione di quei componenti dello stesso suscettibili di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del nuclide discendente,

— le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluito o del sublimato.

▼M4

Articolo 10

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

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

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

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

([1]) GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1.

▼M4

nute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

2. Ai fini del presente articolo si intende per:

a) *«medicinale di riferimento»:* un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 8;

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

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

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

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

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

Articolo 10 bis

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

▼M4

Articolo 10 ter

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

Articolo 10 quater

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

Articolo 11

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

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.

2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.

3. Forma farmaceutica.

4. Informazioni cliniche:

4.1. indicazioni terapeutiche,

4.2. posologia e modalità di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,

4.3. controindicazioni,

4.4. avvertenze speciali e precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente,

4.5. interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione,

4.6. uso in caso di gravidanza e di allattamento,

4.7. effetti sulla capacità di guidare e usare macchine,

4.8. effetti indesiderati,

4.9. sovradosaggio (sintomi, procedura d'urgenza, antidoti).

5. Proprietà farmacologiche:

5.1. proprietà farmacodinamiche,

5.2. proprietà farmacocinetiche,

5.3. dati preclinici di sicurezza.

6. Informazioni farmaceutiche:

6.1. elenco degli eccipienti,

6.2. incompatibilità principali,

▼M4

6.3. durata di stabilità, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o la prima apertura del confezionamento primario che lo contiene,

6.4. precauzioni speciali di conservazione,

6.5. natura e contenuto del recipiente,

6.6. eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.

10. Data di revisione del testo.

11. Per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione.

12. Per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e sul controllo di qualità della preparazione e, se occorre, il periodo massimo di conservazione durante il quale qualsiasi preparazione intermedia, come un eluato, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

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

Articolo 12

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

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

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

▼B

CAPO 2

Disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici

▼M4

Articolo 13

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

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

▼B

Articolo 14

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

— via di somministrazione orale o esterna,

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

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

▼M7

Se nuove conoscenze scientifiche lo giustificano, la Commissione può adeguare le disposizioni di cui al primo comma, terzo trattino. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼B

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

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

▼M4

_____

▼B

Articolo 15

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

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

▼M4

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

▼B

— fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione seguiti,

— autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto,

— copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri,

▼M4

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

▼B

— dati concernenti la stabilità del medicinale.

Articolo 16

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

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

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

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

▼M3

CAPO 2 bis

Disposizioni speciali relative ai medicinali vegetali tradizionali

Articolo 16 bis

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

a) le indicazioni sono esclusivamente quelle appropriate per i medicinali vegetali tradizionali che, in virtù della loro composizione e del loro scopo, sono destinati ad essere utilizzati senza controllo medico per necessità di diagnosi, di una prescrizione o per il controllo del trattamento;

b) ne è prevista la somministrazione solo in una determinata concentrazione e posologia;

c) si tratta di un preparato per uso orale, esterno e/o inalatorio;

d) è trascorso il periodo di impiego tradizionale di cui all'articolo 16 quater, paragrafo 1, lettera c);

e) i dati relativi all'impiego tradizionale del medicinale sono sufficienti; in particolare, il prodotto ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

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

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

Articolo 16 ter

1. Il richiedente e il titolare della registrazione sono stabiliti nella Comunità.

▼M3

2. Per la registrazione fondata sull'impiego tradizionale il richiedente presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Articolo 16 quater

1. La domanda è corredata degli elementi specificati in prosieguo:

a) le informazioni e i documenti:

   i) di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere da a) a h), lettera j) e lettera k);

   ii) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), secondo trattino;

   iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto privo dei dati di cui all'articolo 11, paragrafo 4;

   iv) nel caso di associazioni di prodotti come quelle descritte nell'articolo 1, punto 30, o all'articolo 16 bis, paragrafo 2, le informazioni di cui all'articolo 16 bis, punto 1, lettera e), si riferiscono all'associazione di prodotti in quanto tale; qualora i singoli principi attivi non siano sufficientemente noti, i dati devono riferirsi anche a ciascun ingrediente attivo;

b) ogni autorizzazione o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro o in un paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale e informazioni particolareggiate concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione o registrazione nella Comunità o in un paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascun rifiuto;

c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale in questione o un prodotto corrispondente ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno trent'anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno 15 anni nella Comunità. Su richiesta dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione per impiego tradizionale, il comitato dei medicinali vegetali esprime un parere sull'adeguatezza della dimostrazione dell'uso di lunga data del medicinale in questione o del prodotto corrispondente. Lo Stato membro presenta la documentazione rilevante a sostegno della richiesta;

d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente alla relazione dell'esperto e, su ulteriore richiesta dell'autorità competente, i dati per la valutazione della sicurezza del medicinale in questione.

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

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

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

4. Qualora il prodotto sia stato impiegato nella Comunità da meno di 15 anni, ma risulta altrimenti ammissibile alla registrazione semplificata, lo Stato membro in cui è stata presentata la richiesta di registrazione per impiego tradizionale consulta il comitato dei medicinali vegetali in me-

▼M3

rito al prodotto in questione. Lo Stato membro presenta la documentazione rilevante a sostegno della richiesta.

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

Articolo 16 quinquies

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

a) sia stata redatta una monografia comunitaria sulle erbe ai sensi dell'articolo 16 nonies, paragrafo 3; oppure

b) il medicinale vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparati vegetali o associazioni di prodotti figuranti nell'elenco di cui all'articolo 16 septies.

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

Articolo 16 sexies

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

a) la composizione qualitativa e/o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;

b) le indicazioni non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 16 bis;

c) il prodotto potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

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

Articolo 16 septies

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

2. Se la domanda di registrazione del prodotto fondata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad un preparato vege-

▼M3

tale o ad associazioni di prodotti che figurano nell'elenco di cui al paragrafo 1, non occorre fornire le informazioni di cui all'articolo 16 quater, paragrafo 1, lettere b), c) e d). Non si applica l'articolo 16 sexies, paragrafo 1, lettere c) e d).

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

Articolo 16 octies

1. Alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano per analogia l'articolo 3, paragrafi 1 e 2, l'articolo 4, paragrafo 4, l'articolo 6, paragrafo 1, l'articolo 12, l'articolo 17, paragrafo 1, gli articoli 19, 20, 23, 24, 25, gli articoli da 40 a 52, da 70 a 85, da 101 a 108, l'articolo 111, paragrafi 1 e 3, l'articolo 112, gli articoli 116, 117 e 118, gli articoli 122, 123, 125, l'articolo 126, secondo comma e l'articolo 127 della presente direttiva, nonché la direttiva 91/356/CEE della Commissione ([1]).

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

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

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

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

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

Articolo 16 nonies

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

a) per quanto riguarda le registrazioni semplificate:

   — svolgere i compiti di cui all'articolo 16 quater, paragrafi 1 e 4,

   — svolgere i compiti di cui all'articolo 16 quinquies,

   — preparare un progetto di elenco di sostanze vegetali, preparati vegetali e associazioni di prodotti di cui all'articolo 16 septies, paragrafo 1, e

   — stilare monografie comunitarie relative ai medicinali vegetali tradizionali di cui al paragrafo 3 del presente articolo;

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

([1]) GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

▼M3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le monografie sulle erbe sono pubblicate.

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

Articolo 16 decies

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

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

▼B

CAPO 3

Procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio

▼M4

Articolo 17

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

Le domande di rilascio di un'autorizzazione per uno stesso medicinale in due o più Stati membri sono presentate a norma degli articoli da 27 a 39.

2. Qualora uno Stato membro rilevi che un'altra domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale è all'esame in un altro Stato membro, lo Stato membro interessato rifiuta di eseguire la valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli da 27 a 39.

Articolo 18

Quando uno Stato membro è informato, a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera l), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli articoli da 27 a 39.

▼B

Articolo 19

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

1) verifica la conformità del fascicolo presentato ►M4 con l'articolo 8 e con gli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter* e 10 *quater* ◄, ed esamina se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

2) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo ►M4 di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio all'uopo designato da uno Stato membro ◄, e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h), siano soddisfacenti;

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

Articolo 20

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché:

▼B

a) le autorità competenti si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi sono in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), e/o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h);

b) le autorità competenti possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, in ►M4 casi giustificati ◄, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione e/o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso, le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche nello stabilimento indicato.

Articolo 21

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

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

▼M4

3. Le autorità competenti rendono pubblicamente accessibile senza indugio l'autorizzazione all'immissione in commercio insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ciascun medicinale da esse autorizzato.

4. Le autorità competenti redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche e precliniche e delle sperimentazioni cliniche del medicinale interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

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

Articolo 22

In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinate condizioni, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale, la notifica alle autorità competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'uso del medicinale e le misure da adottare. Tale autorizzazione può essere rilasciata solo per ragioni obiettive e verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti all'allegato I. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni. L'elenco di tali condizioni è reso immediatamente accessibile al pubblico unitamente alle date d'esecuzione e alle relative scadenze per l'adempimento.

▼B

Articolo 23

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

▼B

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

▼M4

Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'autorità competente circa ogni nuovo dato che possa implicare modificazioni delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11 o all'articolo 32, paragrafo 5, o all'allegato I.

In particolare, egli comunica immediatamente all'autorità competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale per uso umano è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale per uso umano interessato.

Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'autorità competente può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

Articolo 23 bis

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

Il titolare comunica inoltre all'autorità competente la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nello Stato membro. Detta comunicazione, tranne in circostanze eccezionali, è effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto.

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

Articolo 24

1. Salvo il disposto dei paragrafi 4 e 5, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha una validità di cinque anni.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione.

A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità competente, almeno sei mesi prima della scadenza della validità dell'autorizzazione ai sensi del paragrafo 1, una versione consolidata del fascicolo sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo qualora l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.

4. Qualsiasi autorizzazione non seguita dall'effettiva commercializzazione del medicinale autorizzato nello Stato membro che l'ha rilasciata entro i tre anni successivi al rilascio decade.

5. Se un medicinale autorizzato, in precedenza immesso in commercio nello Stato dell'autorizzazione, non è più effettivamente commercia-

▼M4

lizzato per tre anni consecutivi, l'autorizzazione per esso rilasciata decade.

6. In circostanze eccezionali e per motivi di salute pubblica, l'autorità competente può accordare esenzioni ai paragrafi 4 e 5. Tali esenzioni devono essere debitamente giustificate.

▼B

Articolo 25

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

▼M4

Articolo 26

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 8 e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater, risulti una delle circostanze seguenti:

a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;

b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente; o

c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

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

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

CAPO 4

Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata

Articolo 27

1. È istituito un gruppo di coordinamento preposto all'esame di tutte le questioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al presente capo. L'agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

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

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

Articolo 28

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

▼M4

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

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

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

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

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

Articolo 29

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

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

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

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

▼M4

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

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

Articolo 30

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

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

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

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

Articolo 31

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi della Comunità, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio adiscono il comitato affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni di autorizzazione che appare necessaria, per tener conto in particolare delle informazioni raccolte a norma del titolo IX.

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 35 si applica a detti medicinali soltanto se sono oggetto delle procedure di autorizzazione di cui al presente capo.

▼M4

Articolo 32

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 11 dovrebbe essere modificato;

c) l'autorizzazione dovrebbe essere subordinata a determinate condizioni, con riferimento alle condizioni considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, inclusa la farmacovigilanza;

d) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, modificata o revocata.

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

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

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

▼M4

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

a) una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 11;

b) le eventuali condizioni alle quali è subordinata l'autorizzazione ai sensi del paragrafo 4, lettera c);

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

d) le bozze di etichettatura e di foglietto illustrativo.

▼B

Articolo 33

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

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

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

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

▼M4

Articolo 34

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

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

Tali adattamenti prevedono quanto segue:

a) tranne nei casi di cui all'articolo 33, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto;

b) gli Stati membri dispongono di un periodo di 22 giorni per trasmettere alla Commissione le loro osservazioni scritte sul progetto di decisione. Se tuttavia è necessario adottare una decisione con urgenza, il presidente può fissare un termine più breve in funzione del grado dell'urgenza. Tale termine non può, salvo circostanze eccezionali, essere inferiore a 5 giorni;

c) gli Stati membri hanno facoltà di richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente riunito in seduta plenaria.

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

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

▼M4

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

▼B

Articolo 35

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

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

▼M4

_____

▼M7

La Commissione adotta tali provvedimenti sotto forma di regolamento di esecuzione. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼B

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

Articolo 36

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

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

Articolo 37

Gli articoli 35 e 36 si applicano, per analogia, ai medicinali autorizzati dagli Stati membri a seguito di un parere del comitato emesso anteriormente al 1º gennaio 1995 in conformità dell'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

Articolo 38

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

▼M4

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

Articolo 39

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

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

▼B

TITOLO IV

FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE

Articolo 40

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

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

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

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

▼M4

4. Gli Stati membri inviano all'agenzia copia dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1. L'agenzia introduce tali informazioni nella base di dati comunitaria di cui all'articolo 111, paragrafo 6.

▼B

Articolo 41

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

a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;

b) disporre, per la fabbricazione o l'importazione degli stessi, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e ciò nell'osservanza dell'articolo 20;

c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 48.

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

▼B

Articolo 42

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

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

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

Articolo 43

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

Articolo 44

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

Articolo 45

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

Articolo 46

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

a) disporre del personale conforme ai requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;

b) vendere i medicinali autorizzati, soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati;

c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modificazione che desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 41; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 48;

d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;

e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 48, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

▼M4

f) conformarsi ai principi e alle linee guida sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali e utilizzare come materie prime solo so-

▼M4

stanze attive fabbricate secondo le linee direttrici dettagliate sulle buone prassi di fabbricazione delle materie prime.

▼M7

La presente lettera è ugualmente applicabile a taluni eccipienti, il cui elenco e le cui condizioni specifiche di applicazione sono stabiliti da una direttiva adottata dalla Commissione. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼M4

Articolo 46 bis

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

▼M7

2. La Commissione ha il potere di modificare il paragrafo 1 per adattarlo ai progressi scientifici e tecnici. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼B

Articolo 47

▼M7

I principi e gli orientamenti delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali di cui all'articolo 46, lettera f), sono adottati sotto forma di direttiva. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼B

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

▼M4

I principi relativi alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive utilizzate come materie prime di cui all'articolo 46, lettera f), sono adottati sotto forma di linee direttrici dettagliate.

La Commissione pubblica inoltre linee direttrici sulla forma e il contenuto dell'autorizzazione di cui all'articolo 40, paragrafo 1, sulle relazioni di cui all'articolo 111, paragrafo 3, nonché sulla forma e il contenuto del certificato di buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 111, paragrafo 5.

▼B

Articolo 48

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

▼B

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

Articolo 49

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

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

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

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

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

— fisica sperimentale,

— chimica generale ed inorganica,

— chimica organica,

— chimica analitica,

— chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,

— biochimica generale ed applicata (medica),

— fisiologia,

— microbiologia,

— farmacologia,

— tecnologia farmaceutica,

— tossicologia,

— farmacognosia (materia medica) (studio della composizione e degli effetti delle sostanze attive naturali di origine vegetale o animale).

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

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

3. La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa

▼B

delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

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

Articolo 50

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

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

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

Articolo 51

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

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

▼M4

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

▼B

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

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

▼B

dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

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

Articolo 52

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

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

Articolo 53

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

TITOLO V

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Articolo 54

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

▼M4

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

▼B

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione o, in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita impiegando le denominazioni comuni;

c) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione;

d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, previsti dalle ►M4 indicazioni dettagliate ◄ pubblicate a norma dell'articolo 65; tuttavia devono essere indicati tutti gli eccipienti, se si tratta di un prodotto iniettabile, di una preparazione topica o di un collirio;

▼M4

e) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione. È previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;

f) un'avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini;

▼B

g) un'avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;

h) la data di scadenza in linguaggio corrente (mese/anno);

i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;

▼M4

j) precauzioni specifiche per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivanti da tali medicinali, se del caso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

k) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente il nome del rappresentante del titolare designato da quest'ultimo;

▼B

l) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

m) il numero del lotto di fabbricazione;

▼M4

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

▼B

Articolo 55

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

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

▼M4

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

▼B

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

— la data di scadenza,

— il numero del lotto di fabbricazione.

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

▼M4

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

▼B

— il modo di somministrazione,

— la data di scadenza,

— il numero del lotto di fabbricazione,

— il contenuto in peso, in volume o in unità.

Articolo 56

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

▼M4

Articolo 56 bis

La denominazione del medicinale di cui all'articolo 54, lettera a), deve figurare anche in alfabeto Braille sull'imballaggio. Il titolare dell'auto-

▼M4

rizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il foglietto illustrativo venga messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per i non vedenti e per gli ipovedenti.

▼B

Articolo 57

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

— l'indicazione del prezzo,

— l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale,

— l'indicazione della disciplina della fornitura al paziente, in conformità del titolo VI,

— l'identificazione e l'autenticità.

▼M4

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

▼B

Articolo 58

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

▼M4

Articolo 59

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

a) per l'identificazione del medicinale:

   i) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti; quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

   ii) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;

b) le indicazioni terapeutiche;

c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

   i) controindicazioni,

   ii) appropriate precauzioni d'uso,

   iii) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, cibi), che possono influire sull'azione del medicinale,

   iv) avvertenze speciali;

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

▼M4

i) posologia,

ii) modo e, se necessario, via di somministrazione,

iii) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve venire somministrato,

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

iv) durata del trattamento, se deve essere limitata,

v) modalità di intervento in caso di dose eccessiva (ad esempio sintomi, procedure di emergenza),

vi) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi,

vii) indicazione, se necessario, del rischio di una sindrome da astinenza;

viii) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere delucidazioni, come opportuno, sull'uso del prodotto;

e) una descrizione degli effetti collaterali negativi che si possono verificare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se necessario, le misure da prendere; il paziente dovrebbe essere espressamente invitato a comunicare al suo medico o al suo farmacista qualsiasi effetto collaterale negativo non descritto nel foglietto illustrativo;

f) un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, accompagnato da quanto segue:

i) un'avvertenza contro l'uso del prodotto successivamente a tale data,

ii) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale,

iii) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento,

iv) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale,

v) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione, per ogni presentazione del medicinale,

vi) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente dei rappresentanti da questo designati negli Stati membri;

vii) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

g) quando il medicinale è autorizzato ai sensi degli articoli da 28 a 39 con nomi diversi negli Stati membri interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;

h) la data in cui il foglietto illustrativo è stato rivisto l'ultima volta.

2. La lista prevista al paragrafo 1, lettera c):

a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne incinte o che allattano, anziani, pazienti con quadri clinici specifici),

b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare determinate macchine,

▼M4

c) contiene un elenco degli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono previsti nelle indicazioni dettagliate pubblicate a norma dell'articolo 65.

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

▼B

Articolo 60

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

Articolo 61

▼M4

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

▼B

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

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

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

Articolo 62

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

Articolo 63

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

▼B

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

▼M4

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

2. Il foglietto illustrativo è redatto e strutturato in modo da risultare chiaro e comprensibile, permettendo agli utilizzatori un uso corretto, se necessario con l'aiuto degli operatori sanitari. Il foglietto illustrativo deve essere chiaramente leggibile nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro nel quale il prodotto è immesso in commercio.

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

3. Se il medicinale non è destinato ad essere fornito direttamente al paziente, le autorità competenti possono dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo di medicinali specifici e di redigere il foglietto illustrativo nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro nel quale il prodotto è immesso in commercio.

▼B

Articolo 64

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

▼M4

Articolo 65

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

a) la formulazione di alcune avvertenze speciali per determinate categorie di medicinali;

b) le speciali esigenze d'informazione riguardanti i medicinali non soggetti a prescrizione;

c) la leggibilità delle indicazioni che figurano sull'etichettatura e sul foglietto illustrativo;

d) i metodi per contraddistinguere ed autenticare i medicinali;

e) l'elenco degli eccipienti che devono comparire sull'etichettatura dei medicinali e il modo di indicare detti eccipienti;

f) le modalità armonizzate di applicazione dell'articolo 57.

▼B

Articolo 66

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

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione deve riportare le indicazioni richieste all'articolo 54. Inoltre l'etichettatura del conteni-

▼B

tore di protezione deve spiegare chiaramente tutti i codici usati sul flacone, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità totale o unitaria di radioattività ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri contenuti nel recipiente.

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

— il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide,

— l'identificazione della partita e la data di scadenza,

— il simbolo internazionale della radioattività,

▼M4

— il nome e l'indirizzo del fabbricante,

▼B

— la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

Articolo 67

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

Articolo 68

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

Articolo 69

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

▼M4

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

▼B

— nome e indirizzo del titolare della registrazione e, all'occorrenza, del fabbricante,

— modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione,

— data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),

— forma farmaceutica,

— contenuto della confezione,

— eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale,

— avvertenza speciale, se si impone per il medicinale,

▼B

— numero del lotto di fabbricazione,

— numero di registrazione,

— medicinale omeopatico «senza indicazioni terapeutiche approvate»,

▼M4

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

▼B

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

— prezzo del medicinale,

— condizioni di rimborso da parte degli organismi di sicurezza sociale.

TITOLO VI

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

Articolo 70

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

— medicinale soggetto a prescrizione medica,

— medicinale non soggetto a prescrizione.

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

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

▼M4

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

▼B

b) medicinali sottoposti a prescrizione medica speciale;

▼M4

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

▼B

Articolo 71

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

— possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico,

— sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute,

— contengono sostanze o preparazioni a base di tali sostanze, di cui è indispensabile approfondire l'attività e/o gli effetti collaterali negativi,

— salvo eccezioni, sono prescritti da un medico per essere somministrati per via parenterale.

▼B

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

— il medicinale contiene, in dose non esentata, una sostanza classificata come stupefacente o psicotropa a norma delle convenzioni internazionali (come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971),

— il medicinale può, in caso di utilizzazione anormale, comportare notevoli rischi di abusi medicamentosi, provocare una farmacodipendenza o essere usato impropriamente a fini illeciti,

— il medicinale contiene una sostanza che, a causa della sua novità o delle sue caratteristiche, potrebbe essere considerata appartenente al gruppo di cui al secondo trattino per misura cautelativa.

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

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

— il medicinale è utilizzato nel trattamento di malattie che devono essere diagnosticate in ambiente ospedaliero o in stabilimenti che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, ma la somministrazione e il controllo possono essere effettuati al di fuori dell'ospedale,

— il medicinale è destinato a pazienti in ambulatorio ma la sua utilizzazione può produrre gravissimi effetti collaterali negativi, il che richiede una prescrizione compilata, se del caso, da uno specialista ed una sorveglianza particolare durante il trattamento.

4. L'autorità competente può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 2 e 3 in considerazione di quanto segue:

a) della dose massima unica o della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica, di talune confezioni;

b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate.

5. Qualora un'autorità competente non classifichi un medicinale in una delle sottocategorie di cui all'articolo 70, paragrafo 2, deve nondimeno tener conto dei criteri menzionati ai paragrafi 2 e 3 del presente articolo per determinare se un medicinale debba essere classificato nella categoria dei medicinali forniti soltanto dietro prescrizione medica.

Articolo 72

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

Articolo 73

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

▼M4

Articolo 74

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

▼B

Articolo 74 bis

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

▼B

Articolo 75

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

TITOLO VII

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI

Articolo 76

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

▼M4

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

3. Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il quale importa un prodotto da un altro Stato membro comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente nello Stato membro in cui il prodotto sarà importato la sua intenzione di importare detto prodotto. Quanto ai prodotti per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la notifica all'autorità competente lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione di detto Stato membro.

▼B

Articolo 77

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

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

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

▼B

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

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

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

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

Articolo 78

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

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

Articolo 79

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

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

b) disporre di personale ed in particolare di una persona responsabile designata, qualificata secondo quanto previsto dalla legislazione dello Stato membro interessato;

c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'articolo 80.

Articolo 80

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

a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'articolo 79, lettera a), accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;

b) procurarsi gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero esentate da tale autorizzazione in forza dell'articolo 77, paragrafo 3;

c) fornire medicinali unicamente a persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero autorizzate nello Stato membro interessato a fornire medicinali al pubblico;

▼B

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

e) conservare una documentazione, sotto forma di fatture oppure sotto forma informatica o sotto qualsiasi altra forma che riporti, per ogni operazione di entrata e di uscita, almeno le informazioni seguenti:

— data,

▼M4

— denominazione del medicinale,

▼B

— quantitativo ricevuto o fornito,

— nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;

f) tenere la documentazione di cui alla lettera e) a disposizione delle autorità competenti, a fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

g) osservare i principi e le linee direttrici in materia di buone pratiche di distribuzione dei medicinali previste all'articolo 84.

▼M4

Articolo 81

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

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

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

▼B

Articolo 82

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

— la data,

▼M4

— la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale,

▼B

— il quantitativo fornito,

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

▼B

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

Articolo 83

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

— sostanze narcotiche e psicotrope sul proprio territorio,

— medicinali derivati dal sangue,

— medicinali immunologici,

— radiofarmaci.

▼M4

Articolo 84

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

Articolo 85

Il presente titolo si applica ai medicinali omeopatici.

▼B

TITOLO VIII

PUBBLICITÀ

Articolo 86

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

— la pubblicità dei medicinali presso il pubblico,

— la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli o a fornirli,

— la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali,

— la fornitura di campioni di medicinali,

— l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile,

— il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali,

— il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione.

([1]) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 23.

▼B

2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:

— l'etichettatura e il foglietto illustrativo, soggetti alle disposizioni del titolo V,

— la corrispondenza corredata eventualmente da qualsiasi documento non pubblicitario, necessaria per rispondere a una richiesta precisa di informazioni su un determinato medicinale,

— le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti collaterali negativi, nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale,

▼M4

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

▼B

Articolo 87

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

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

3. La pubblicità di un medicinale:

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

— non può essere ingannevole.

▼M4

Articolo 88

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

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

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

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

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

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

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

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

▼M4

TITOLO VIII *bis*

INFORMAZIONE E PUBBLICITÀ

Articolo 88 bis

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

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

▼B

Articolo 89

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

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

b) comprende almeno:

▼M4

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

▼B

— le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale,

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

▼M4

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

▼B

Articolo 90

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

a) faccia apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, offrendo, in particolare, una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;

b) suggerisca che l'efficacia del medicinale è garantita senza effetti collaterali negativi, superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale;

c) suggerisca che il medicinale può migliorare il normale stato di buona salute del soggetto;

d) suggerisca che la mancanza del medicinale può avere effetti pregiudizievoli sul normale stato di buona salute del soggetto; tale divieto

▼B

non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 88, paragrafo 4;

e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

f) si riferisca ad una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone che pur non essendo scienziati né operatori sanitari possono, a motivo della loro notorietà, incitare al consumo di medicinali;

g) assimili il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;

h) suggerisca che la sicurezza o l'efficacia del medicinale è dovuta al fatto che si tratta di una sostanza naturale;

i) possa indurre, attraverso una descrizione o una raffigurazione dettagliata dell'anamnesi, ad una falsa autodiagnosi;

j) si riferisca in modo abusivo, spaventoso o ingannevole a certificati di guarigione;

k) utilizzi in modo abusivo, spaventoso o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su una delle sue parti.

▼M4

_____

▼B

Articolo 91

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

— le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto,

— la classificazione del medicinale in materia di fornitura.

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

▼M4

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

▼B

Articolo 92

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

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

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

▼B

Articolo 93

1. Gli informatori scientifici debbono ricevere una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono ed essere in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete possibile sui medicinali presentati.

2. Ad ogni visita, gli informatori scientifici devono consegnare alla persona visitata, o tenere a sua disposizione, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completato, se la legislazione dello Stato membro lo consente, dalle informazioni sul prezzo e sulle condizioni di rimborso di cui all'articolo 91, paragrafo 1.

3. Gli informatori scientifici devono riferire al servizio scientifico di cui all'articolo 98, paragrafo 1, tutte le informazioni relative all'uso dei medicinali da essi pubblicizzati, in particolare circa gli eventuali effetti collaterali negativi loro comunicati dalle persone visitate.

Articolo 94

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

▼M4

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

▼B

3. Le persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del paragrafo 1 o contrario al disposto del paragrafo 2.

4. I paragrafi 1, 2 e 3 si applicano fatte salve le misure o le pratiche commerciali esistenti negli Stati membri in materia di prezzi, utili e sconti.

▼M4

Articolo 95

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

▼B

Articolo 96

1. Possono essere consegnati a titolo eccezionale campioni gratuiti solo alle persone autorizzate a prescriverli e secondo le condizioni seguenti:

a) deve essere consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per persona che lo prescrive;

b) ogni fornitura di campioni deve rispondere ad una richiesta scritta, datata e firmata da parte di chi prescrive;

c) coloro che forniscono campioni devono disporre di un adeguato sistema di controllo e di responsabilità;

▼M4

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

▼B

e) ogni campione deve portare la dicitura «campione medicinale — vietata la vendita» o qualsiasi altra indicazione equivalente;

f) ogni campione deve essere accompagnato da una copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto;

g) non può essere fornito alcun campione di medicinale contenente psicotropi o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali, come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971.

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

Articolo 97

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

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

— di ordinare la cessazione di una pubblicità ingannevole oppure di avviare le azioni giudiziarie appropriate per fare ordinare la cessazione di tale pubblicità, oppure

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

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

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

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

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

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

— di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

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

▼B

Articolo 98

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

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

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

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

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

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

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

▼M4

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

▼B

Articolo 99

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

▼M4

Articolo 100

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

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

▼B

TITOLO IX

FARMACOVIGILANZA

Articolo 101

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

▼M4

Gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i medici e gli

▼M4

altri operatori sanitari riguardo alla comunicazione di casi di presunti effetti collaterali negativi gravi o imprevisti.

Articolo 102

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

Gli Stati membri provvedono affinché le informazioni appropriate raccolte mediante tale sistema vengano trasmesse agli altri Stati membri e all'Agenzia. Esse vengono memorizzate nella banca dati di cui all'articolo 57, paragrafo 1, secondo comma, lettera l), del regolamento (CE) n. 726/2004 e sono costantemente accessibili a tutti gli Stati membri e immediatamente al pubblico.

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

Articolo 102 bis

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 per garantirne l'indipendenza.

▼B

Articolo 103

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

▼M4

Detta persona qualificata risiede nella Comunità ed è responsabile di quanto segue:

▼B

a) l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutti i presunti effetti collaterali negativi comunicate al personale della società e agli informatori scientifici siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione almeno in un luogo;

b) l'elaborazione per le autorità competenti delle relazioni di cui all'articolo 104, nella forma stabilita da tali autorità, conformemente alla guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1;

c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta dell'autorità competente di informazioni supplementari ai fini della valutazione degli effetti positivi e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale interessato;

d) la trasmissione alle autorità competenti di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sulla sicurezza dei prodotti dopo l'autorizzazione.

▼M4

Articolo 104

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

Salvo circostanze eccezionali, tali effetti sono oggetto di una relazione comunicata per via elettronica secondo le linee direttrici di cui all'articolo 106, paragrafo 1.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare qualunque presunto grave effetto collaterale negativo segnalatogli dal personale sanitario e a notificarlo rapidamente, e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare tutti gli altri presunti gravi effetti collaterali negativi che rispondano ai criteri di notificazione, conformemente alle linee direttrici di cui all'articolo 106, paragrafo 1, di cui si può ragionevolmente presumere che venga a conoscenza, e a notificarli rapidamente, e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutti i presunti effetti collaterali negativi gravi inattesi e la presunta trasmissione di agenti infettanti attraverso un medicinale verificatisi nel territorio di un paese terzo siano rapidamente notificati, conformemente alle linee direttrici di cui all'articolo 106, paragrafo 1, e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, affinché le informazioni al riguardo siano messe a disposizione dell'agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale è stato autorizzato.

5. In deroga ai paragrafi 2, 3 e 4, per i medicinali disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure previste dagli articoli 28 e 29 della presente direttiva, o per i quali è fatto riferimento alle procedure previste agli articoli 32, 33 e 34 della presente direttiva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inoltre garantire che qualunque presunto grave effetto collaterale negativo verificatosi nella Comunità venga comunicato in modo che tali informazioni siano accessibili allo Stato membro di riferimento o a qualsiasi autorità competente che agisce come Stato membro di riferimento. Lo Stato membro di riferimento assume la responsabilità dell'analisi e del controllo di tali effetti collaterali negativi.

6. Salvo qualora siano stati stabiliti altri requisiti come condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o successivamente come indicato nelle linee direttrici di cui all'articolo 106, paragrafo 1, è fatto obbligo di presentare alle autorità competenti le segnalazioni su tutti gli effetti collaterali negativi in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza immediatamente su richiesta, oppure almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'autorizzazione e fino al momento dell'immissione in commercio. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono altresì presentati immediatamente su richiesta ovvero almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio e quindi una volta all'anno per i due anni seguenti. Successivamente, i rapporti sono presentati ogni tre anni, oppure immediatamente su richiesta.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contengono una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale.

▼M7

7. La Commissione può modificare il paragrafo 6 alla luce dell'esperienza acquisita nel quadro della sua applicazione. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼M4

8. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare può chiedere una modificazione dei termini di cui al paragrafo 6, secondo la procedura di cui al regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione ([1]).

9. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativamente al suo medicinale autorizzato senza preventivamente o contestualmente darne notifica alle autorità competenti.

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

Gli Stati membri adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere a tali obblighi siano comminate sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive.

Articolo 105

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

2. Nell'utilizzare la rete di cui al paragrafo 1, gli Stati membri si adoperano affinché le segnalazioni dei presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi nel loro territorio siano messe rapidamente a disposizione dell'agenzia e degli altri Stati membri, e comunque entro 15 giorni dalla data della loro comunicazione.

3. Gli Stati membri assicurano che tutte le segnalazioni di presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi nel loro territorio siano messe rapidamente a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e comunque entro 15 giorni dalla data della loro comunicazione.

Articolo 106

1. Per agevolare lo scambio delle informazioni sulla farmacovigilanza all'interno della Comunità, la Commissione, previa consultazione dell'agenzia, degli Stati membri e delle parti interessate, elabora linee direttrici per la raccolta, la verifica e la presentazione delle segnalazioni sugli effetti collaterali negativi, che contengono anche i requisiti tecnici per lo scambio di dati relativi alla farmacovigilanza mediante sistemi elettronici e sulla base di formati stabiliti a livello internazionale, e pubblica un riferimento a una terminologia medica concordata a livello internazionale.

Conformemente alle linee direttrici, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano la terminologia medica concordata a livello internazionale per le segnalazioni sugli effetti collaterali negativi.

Tali linee direttrici sono pubblicate nel volume 9 della disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea e tengono conto dei lavori di armonizzazione svolti a livello internazionale nel campo della farmacovigilanza.

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

([1]) GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

▼M4

Articolo 107

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

2. Quando è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica, lo Stato membro interessato può sospendere l'autorizzazione di un medicinale, a condizione che ne informi l'agenzia, la Commissione e gli altri Stati membri entro il primo giorno lavorativo seguente.

Quando l'agenzia viene informata, a norma del paragrafo 1 in relazione a sospensioni o revoche, o ai sensi del primo comma del presente paragrafo, il comitato emette il proprio parere entro un termine da stabilire in funzione dell'urgenza della questione. Se si tratta di modifiche, il comitato può emettere un parere su richiesta di uno Stato membro.

Sulla base di tale parere, la Commissione può chiedere a tutti gli Stati membri nei quali il medicinale è stato immesso in commercio di adottare immediatamente provvedimenti provvisori.

▼M7

La decisione sulle misure definitive riguardanti il prodotto è adottata secondo la procedura di gestione di cui all'articolo 121, paragrafo 3.

Articolo 108

La Commissione adotta tutte le modifiche che possono essere necessarie all'aggiornamento delle disposizioni di cui agli articoli da 101 a 107 per tenere conto dei progressi scientifici e tecnici. Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼B

TITOLO X

DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL SANGUE O DAL PLASMA UMANI

▼M1

Articolo 109

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

▼B

Articolo 110

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

([1]) GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30.

▼B

sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate. Essi notificano alla Commissione i provvedimenti presi.

TITOLO XI

VIGILANZA E SANZIONI

Articolo 111

▼M4

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispezioni reiterate e, se necessario, ispezioni senza preavviso — nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione — che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate.

Le autorità competenti possono anche procedere a ispezioni senza preavviso presso i fabbricanti di sostanze attive utilizzate come materie prime nella fabbricazione dei medicinali, o presso i locali titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, ogni volta che a loro parere sussistono motivi per sospettare che non vengano osservati i principi e le linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 47. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta di uno Stato membro, della Commissione o dell'agenzia.

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

Le autorità competenti dello Stato membro interessato possono procedere all'ispezione di un fabbricante di materie prime su richiesta specifica del medesimo.

Le ispezioni sono effettuate da funzionari che rappresentano le autorità competenti, che sono autorizzati:

a) a ispezionare gli stabilimenti di produzione di medicinali o di sostanze attive utilizzate come materie prime nella fabbricazione dei medicinali, gli stabilimenti commerciali e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione di eseguire i controlli a norma dell'articolo 20;

b) a prelevare campioni anche ai fini di un'analisi indipendente da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o da parte di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;

c) a esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore negli Stati membri al 21 maggio 1975 che limitano tale potere per quanto riguarda le descrizioni del metodo di fabbricazione;

d) a ispezionare i locali, le registrazioni e i documenti dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detti titolari di realizzare le attività di cui al titolo IX, in particolare agli articoli 103 e 104.

▼B

2. Gli Stati membri prendono tutte le disposizioni utili affinché i processi di fabbricazione utilizzati nella produzione di medicinali im-

([1]) GU L 158 del 25.6.1994, pag. 19.

▼B

munologici siano debitamente convalidati e consentano di assicurare in modo continuativo la conformità dei lotti.

▼M4

3. I funzionari che rappresentano l'autorità competente, dopo ciascuna ispezione prevista al paragrafo 1, riferiscono in merito all'osservanza, da parte del fabbricante, dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 47, o eventualmente dei requisiti di cui agli articoli da 101 a 108. Il contenuto di queste relazioni è comunicato al fabbricante o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sottoposto all'ispezione.

4. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità e paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'agenzia possono chiedere al fabbricante stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al paragrafo 1.

5. Nei 90 giorni successivi all'ispezione di cui al paragrafo 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al fabbricante viene rilasciato un certificato di buone prassi di fabbricazione.

Se le ispezioni vengono effettuate nell'ambito della procedura di certificazione di conformità con monografie della Farmacopea europea, viene emesso un certificato.

6. Gli Stati membri iscrivono i certificati di buone prassi di fabbricazione da essi rilasciati in una base di dati comunitaria tenuta dall'agenzia per conto della Comunità.

7. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1 accerta l'inosservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella base di dati comunitaria di cui al paragrafo 6.

▼B

Articolo 112

Gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, forniscano la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'autorizzazione di immissione in commercio in ottemperanza alle disposizioni dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera h).

Articolo 113

Per l'applicazione dell'articolo 112, gli Stati membri possono esigere che i fabbricanti di medicinali immunologici o di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani sottopongano ad un'autorità competente una copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 51.

Articolo 114

1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della salute pubblica, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

— di vaccini vivi,

— di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei bambini o di altri gruppi a rischio,

▼B

— di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica,

— o di medicinali immunologici che siano nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che presentino carattere innovativo per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

sottoponga al controllo ►M4 di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro ◄ campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso e/o del medicinale prima della sua immissione in circolazione, a meno che, nel caso di un lotto fabbricato in un altro Stato membro, l'autorità competente di detto Stato membro abbia già esaminato il lotto e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri si assicurano che detto esame venga completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

2. Qualora sia previsto, nell'interesse della salute pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga al controllo ►M4 di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro ◄ dei campioni prelevati da ogni singolo lotto del prodotto sfuso e/o del prodotto finito, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro non abbiano già esaminato il lotto dichiarandolo conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri si accertano che detto controllo venga ultimato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

Articolo 115

Gli Stati membri prendono tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella produzione dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani siano opportunamente convalidati e consentano di ottenere costantemente lotti omogenei nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali specifici. A tal fine, il produttore comunica alle autorità competenti il metodo seguito per ridurre o eliminare i virus patogeni suscettibili di essere trasmessi con i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 19 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione di immissione sul mercato, le autorità competenti possono a tale scopo sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato dei campioni del prodotto sfuso e/o del medicinale.

▼M4

Articolo 116

Le autorità competenti sospendono, ritirano, revocano o modificano l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo nelle normali condizioni di impiego, che l'effetto terapeutico sia assente, che il rapporto rischio/beneficio non sia favorevole nelle normali condizioni di impiego, o infine che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'effetto terapeutico è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

L'autorizzazione viene sospesa, ritirata, revocata o modificata anche qualora si riscontri che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'articolo 8 o degli articoli 10, 10 *bis*, 10 *ter*, 10 *quater* e 11 sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 23, o quando non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112.

▼B

Articolo 117

▼M4

1. Salvo il disposto dell'articolo 116, gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la fornitura del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal commercio, allorché si ritenga che sussista una delle seguenti circostanze:

a) il medicinale è nocivo secondo le usuali condizioni di impiego;

b) l'effetto terapeutico del medicinale è assente;

c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle condizioni di impiego autorizzate;

d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

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

▼B

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

Articolo 118

1. Le autorità competenti sospendono o revocano l'autorizzazione di fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste quando sia venuta meno l'osservanza di una delle condizioni previste dall'articolo 41.

2. Le autorità competenti, oltre alle misure previste dall'articolo 117, possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione di fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste in caso di inosservanza degli articoli 42, 46, 51 e 112.

▼M4

Articolo 119

Le disposizioni del presente titolo si applicano ai medicinali omeopatici.

▼B

TITOLO XII

COMITATO PERMANENTE

▼M7

Articolo 120

La Commissione adotta le modifiche necessarie per adeguare l'allegato I ai progressi scientifici e tecnici. Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 121, paragrafo 2 *bis*.

▼M4

Articolo 121

1. La Commissione è assistita da un comitato permanente per i medicinali per uso umano ai fini dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali, in seguito denominato: «il comitato permanente».

▼M4

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

▼M7

2 *bis*. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano l'articolo 5 *bis*, paragrafi da 1 a 4, e l'articolo 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

▼M4

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 4 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 4, paragrafo 3, della decisione 1999/468/CE è fissato a un mese.

▼M7

4. Il regolamento interno del comitato permanente è reso pubblico.

▼B

TITOLO XIII

DISPOSIZIONI GENERALI

▼M4

Articolo 122

1. Gli Stati membri adottano tutte le disposizioni appropriate affinché le autorità competenti interessate si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle condizioni previste per le autorizzazioni di cui agli articoli 40 e 77, per i certificati di cui all'articolo 111, paragrafo 5, o per le autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Su domanda motivata, gli Stati membri comunicano immediatamente alle autorità competenti di un altro Stato membro le relazioni previste dall'articolo 111, paragrafo 3.

3. Le conclusioni raggiunte a norma dell'articolo 111, paragrafo 1, sono valide in tutta la Comunità.

In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di salute pubblica uno Stato membro non può accettare le conclusioni di un'ispezione di cui all'articolo 111, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'agenzia. L'agenzia informa gli Stati membri interessati.

Quando è informata di tali divergenze di pareri, la Commissione, sentiti gli Stati membri interessati, può chiedere all'ispettore che ha proceduto alla prima ispezione di effettuare una nuova ispezione; l'ispettore può essere accompagnato da altri due ispettori di Stati membri estranei alla divergenza di pareri.

▼B

Articolo 123

1. Ogni Stato membro adotta le opportune disposizioni affinché le decisioni di autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca della medesima, di annullamento di dette decisioni di rifiuto o di revoca, di divieto di vendita, di ritiro dal commercio e le relative motivazioni, vengano immediatamente portate a conoscenza dell'Agenzia.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica immediatamente agli Stati membri interessati, motivandolo, qualsiasi suo intervento volto a sospendere detta immissione o a ritirare il medi-

▼B

cinale dal commercio, nel caso in cui esso sia dovuto a ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della sanità pubblica. Gli Stati membri assicurano che tale informazione sia resa nota all'Agenzia.

3. Gli Stati membri assicurano che sia immediatamente comunicata all'Organizzazione mondiale della sanità, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate in merito alle iniziative di cui ai paragrafi 1 e 2 che possono incidere sulla tutela sanitaria in paesi terzi.

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

Articolo 124

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità, e in particolare le informazioni di cui agli articoli 122 e 123.

Articolo 125

Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva sono motivate in modo preciso.

Esse sono notificate all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

▼M4

Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese accessibili al pubblico.

▼B

Articolo 126

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rifiutata, sospesa o revocata, solamente per i motivi enunciati nella presente direttiva.

Le decisioni di sospensione della fabbricazione, o dell'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, di divieto di fornitura e di ritiro dal commercio di un medicinale possono essere prese solamente per i motivi indicati negli articoli 117 e 118.

▼M4

Articolo 126 bis

1. In assenza di autorizzazione all'immissione in commercio o di domanda in corso per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro ai sensi della presente direttiva, uno Stato membro può, per validi motivi di salute pubblica, autorizzare commercializzazione del medicinale in questione.

2. Se uno Stato membro si avvale di tale possibilità, esso adotta le misure necessarie per assicurare che i requisiti della presente direttiva, in particolare quelli previsti nei titoli V, VI, VIII, IX e XI, siano rispettati.

3. Prima di accordare tale autorizzazione, 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 ai sensi del presente articolo per quanto riguarda il prodotto in questione; e

b) chiede all'autorità competente del suddetto Stato di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 21, paragrafo 4, e

▼M4

dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione.

4. La Commissione stabilisce un registro, accessibile al pubblico, dei medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1. Gli Stati membri notificano alla Commissione se il medicinale è autorizzato o ha cessato di esserlo ai sensi del paragrafo 1, includendo il nome o la ragione sociale e il domicilio del titolare dell'autorizzazione. La Commissione modifica il registro dei medicinali conseguentemente e lo rende disponibile nel suo sito web.

5. Entro 30 aprile 2008, la Commissione presenta una relazione al Parlamento europeo e al Consiglio sull'applicazione di tale disposizione, nella prospettiva di proporre le modifiche eventualmente necessarie.

Articolo 126 ter

Al fine di assicurare l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri garantiscono che il personale delle rispettive autorità competenti che intervengono nel rilascio della autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti incaricati dell'autorizzazione e della sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o di altro tipo nell'industria farmaceutica che possa incidere sulla loro imparzialità. Queste persone rilasciano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari.

Gli Stati membri assicurano inoltre che l'autorità competente renda accessibile al pubblico il suo regolamento interno e quello delle sue commissioni, gli ordini del giorno e i verbali delle sue riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate, dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza.

▼B

Articolo 127

1. Gli Stati membri certificano, a richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore, che un fabbricante di medicinali è in possesso dell'autorizzazione di fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati, gli Stati membri rispettano le condizioni seguenti:

a) tener conto delle vigenti disposizioni amministrative dell'Organizzazione mondiale della sanità;

b) fornire per i medicinali già autorizzati nel loro territorio e destinati all'esportazione il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato a norma dell'articolo 21.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti, ai fini del rilascio di cui al paragrafo 1, i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

▼M4

Articolo 127 bis

Nel caso di un medicinale da autorizzare ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, se il comitato scientifico fa riferimento nel suo parere a condizioni o restrizioni raccomandate per garantire un impiego sicuro ed efficace dello stesso, come previsto all'articolo 9, paragrafo 4, lettera c), di tale regolamento, si procede all'adozione di una decisione destinata agli Stati membri, secondo la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della presente direttiva, per l'attuazione delle condizioni o restrizioni previste.

▼M4

Articolo 127 ter

Gli Stati membri introducono, per i medicinali inutilizzati o scaduti, idonei sistemi di raccolta.

▼B

TITOLO XIV

DISPOSIZIONI FINALI

Articolo 128

Le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE, 92/73/CEE, come modificate dalle direttive di cui all'allegato II, parte A, sono abrogate, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B.

I riferimenti alle direttive abrogate s'intendono fatti alla presente direttiva e sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato III.

Articolo 129

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

Articolo 130

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

▼M2

ALLEGATO I

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

INDICE

Introduzione e principi generali . . . .

Parte I: Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio . . . .

1. Modulo 1: Informazioni amministrative . . . .
1.1. Indice . . . .
1.2. Modulo di domanda . . . .
1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo . . . .
1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto . . . .
1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo . . . .
1.3.3. 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. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva . . . .
3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e . . . .
3.2.2. Medicinale finito . . . .
3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito . . . .
3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico . . . .
3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito . . . .
3.2.2.4. Controllo degli eccipienti . . . .
3.2.2.5. Controllo del medicinale finito . . . .
3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento . . . .

▼M2

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

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. Medicinali per terapia genica (umani e xenogenici)

1.1. Diversità dei medicinali per terapia genica

1.2. Requisiti specifici relativi al modulo 3

2. Medicinali per terapia cellulare somatica (umani e xenogenici)

▼**M2**

3.	Requisiti specifici per i medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica (umana e xenogenica) relativi ai moduli 4 e 5	. . . . .
3.1.	Modulo 4	. . . . .
3.2.	Modulo 5	. . . . .
3.2.1.	Studi di farmacologia umana e di efficacia	. . . . .
3.2.2.	Sicurezza	. . . . .
4.	Dichiarazione specifica sui medicinali per xenotrapianti	. . . . .

▼M2

Introduzione e principi generali

(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document).

(2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH ([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 (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali per uso umano ([2]) e ai principi e alle orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, volume 4.

(7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative 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 Comu-

([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.

▼M2

nità europea — devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

(9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ([1]), e alla direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL) ([2]).

(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 ([3]) e (CE) n. 1085/2003 ([4]) della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione *La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea*.

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

— La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e le requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).

— La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).

— La parte III tratta delle «Requisiti per le domande particolari» relative ai medicinali di origine biologica (*master file* del plasma; *master file* dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

— La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare le requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

PARTE I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. MODULO 1: INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

1.1. **Indice**

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. **Modulo di domanda**

Il medicinale oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome della o delle sostanze attive, la forma farmaceutica, la

([1]) GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.
([2]) GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35.
([3]) Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.
([4]) Vedi pag. 24 nella presente Gazzetta ufficiale.

▼M2

via di somministrazione, il dosaggio e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 40, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11 approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo**

1.3.1. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

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

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate nel titolo V sull'etichettatura dei medicinali per uso umano (articolo 63) e sul foglietto illustrativo (articolo 59).

1.3.3. *Esemplari e campioni*

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

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.

▼M2

1.5. **Requisiti specifici per tipi diversi di domande**

Le requisiti specifiche per tipi diversi di domande vengono trattate nella parte II del presente allegato.

1.6. **Valutazione del rischio ambientale**

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva dei rischi relativa agli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE ([1]) del Consiglio.

Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1.

La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

— un'introduzione;

— una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;

— le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'oGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;

— una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazionie 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 spe-

([1]) GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

▼M2

cificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

2.1. **Indice generale**

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

2.2. **Introduzione**

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. **Riassunto generale sulla parte di qualità**

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. **Rassegna relativa alla parte non clinica**

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinicha 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

▼M2

— 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

Norme o materie di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

▼M2

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/e

— Procedura analitica

— Convalida delle procedure analitiche

— Analisi dei lotti

— Caratterizzazione delle impurezze

— Giustificazione della/e specifica/e

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

— Riassunto relativo alla stabilità e conclusione

▼M2

— 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'aautorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

▼M2

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 conformitàdi tali principi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di r 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.

▼M2

(12) All'occorrenza, deve essere presentata l'eventuale marcatura CE prescritta dalla legislazione comunitaria sui dispositivi medici.

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi individuati di seguito.

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 ai paragrafi (4) e (10) dell'articolo 1; i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione della Parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato.

Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (*raw materials*).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità e il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

▼M2

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti li seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate.

Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione sulla Gazzetta ufficiale dell'unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali 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 giustifica-

▼M2

zione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimiche e biologiche della Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Contenitorii 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,

▼M2

— 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 ([1]) 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 ([2]).

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.

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 contenitoree, 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 suppoporto 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

([1]) GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.
([2]) GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13.

▼M2

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 contenitoree e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale contenitoree.

h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla farmacopea europea e documentati secondo le sue requisiti.

i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

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 il'omogeneità del prodotto finito,

— studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,

— nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,

— una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono

▼M2

soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE emendata.

b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.

c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

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 Lineaguida/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 lineeguida/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. Contenitoree 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

▼M2

identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;

b) Vanno presentati in idoneo formato i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure; nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE

4.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

— Indice

— Relazioni di studi

  — *Farmacologia*

    — Farmacodinamica primaria

    — Farmacodinamica secondaria

    — Farmacologia della sicurezza

    — Interazioni farmacodinamiche

  — *Farmacocinetica*

    — Metodi analitici e relazioni di convalida

    — Assorbimento

    — Distribuzione

    — Metabolismo

    — Escrezione

    — Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)

    — Altri studi farmacocinetici

  — *Tossicologia*

    — Tossicità per somministrazione unica

    — Tossicità per somministrazioni ripetute

    — Genotossicità

      — In vitro

      — In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)

    — Cancerogenicità

      — Studi a lungo termine

      — Studi a breve o medio termine

      — Altri studi

    — Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

      — Fertilità e primo sviluppo embrionale

      — Sviluppo embrio-fetale

      — Sviluppo prenatale e postnatale

▼M2

— 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

▼M2

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.

▼M2

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

▼M2

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 SUGLI STUDI CLINICI

5.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

— Indice delle relazioni di studi clinici

— Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici

— Relazioni di studi clinici

  — *Relazioni di studi biofarmaceutici*

    — Relazioni di studi di biodisponibilità

    — Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza

    — Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo

    — Relazioni di metodi bioanalitici e analitici

  — *Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

    — Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche

    — Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione

    — Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani

  — *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

    — Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani

    — Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti

    — Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco

    — Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco

    — Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione

  — *Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo*

    — Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su soggetti sani

    — Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su pazienti

  — *Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza*

    — Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita

    — 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

▼M2

— *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'aautorizzazione 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; la fascicolo dell'investigatore; i moduli per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

▼M2

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 sperimantaizione 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 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;

▼M2

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 clinicament 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

▼M2

soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

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

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. *Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo*

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

— la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,

— la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,

— se possibile, le modalità d'azione.

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

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza*

5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

(1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare *bias*, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in ceco.

(2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla 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 gravianza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escre-

▼M2

zione, 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» la relazione delle prove ed elenchi dei singoli pazienti*

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/-linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «*case reports*» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

PARTE II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO — REQUISITI SPECIFICI

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

1. IMPIEGO MEDICO BEN NOTO

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e hanno/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:

— l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,

— gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,

— il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e

— la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici,

▼M2

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 interessano la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;

— ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicta 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.

▼M2

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

4. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA SIMILI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

— Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.

  Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

5. MEDICINALI AD ASSOCIAZIONE FISSA

Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera b), devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa.

Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Quando, come dispone l'articolo 22, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

— i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure

— l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure

— i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni,

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,

▼M2

— 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) P r i n c i p i

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 ([1]).

— 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'aautorizzazione 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

([1]) GU L 313 del 13.12.2000, pag. 22.

▼M2

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.

(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 utilizzate.

(iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.

(iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.

(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'aautorizzazione all'immissione in commercio presenta a un'autorità competente un dossier completo, cui allega un *master file* del plasma separato, se non esiste già.

— L'Agenzia sottopone il *master file* del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del *master file* del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato si applica in tutta la Comunità.

— Il *master file* del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

▼M2

— 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 ([1]) della Commissione concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ([2]). 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'aautorizzazione 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.

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

([1]) GU L 55 del 13.3.1995, pag. 15.
([2]) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

▼M2

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.

▼M2

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 risul-

▼M2

tati 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 radiomarcatura.

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 contenute nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

▼M2

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 fonire 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.

▼M2

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, peragrafo 1, lettera a, punto ii e alla parte II, patagrafo 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.

▼M2

PARTE IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

I medicinali per terapie avanzate si basano su processi produttivi centrati su varie biomolecole prodotte mediante trasferimento di geni e/o su cellule biologicamente modificate per terapie avanzate come sostanze attive o parte di sostanze attive.

Per questi medicinali la presentazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve attenersi ai requisiti di formato contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i moduli da 1 a 5. Per gli organismi geneticamente modificati, deliberatamente scaricati nell'ambiente, occorre tener conto della persistenza dell'oGM nel recettore e della possibile replicazione/o modifica dell'oGM una volta liberato nell'ambiente. L'informazione sui rischi ambientali va inserita all'allegato al modulo 1.

1. MEDICINALI PER TERAPIA GENICA (UMANI E XENOGENICI)

Ai fini del presente allegato per medicinale per terapia genica s'intende il prodotto di una serie di processi produttivi mirati al trasferimento di un gene (cioè una frazione di acido nucleico) profilattico, diagnostico o terapeutico — da eseguire in vivo o ex vivo — a cellule umane/animali e la sua successiva espressione in vivo. Il trasferimento del gene comporta un sistema di espressione che è contenuto in un sistema di trasmissione noto come vettore che può essere di origine sia virale che non virale. Il vettore può anche essere incluso in una cellula umana o animale.

1.1. **Diversità dei medicinali per terapia genica**

a) Medicinali per terapia genica basati su cellule allogeniche o xenogeniche

Il vettore viene predisposto e conservato per il successivo trasferimento nelle cellule ospiti.

Le cellule sono state ottenute in precedenza e possono essere trattate come una banca di cellule (raccolta bancaria o banca istituita per l'approvvigionamento di cellule primarie) con agibilità limitata.

Le cellule geneticamente modificate dal vettore costituiscono una sostanza attiva.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Un medicinali di questo tipo è per definizione destinato ad essere somministrato a un certo numero di pazienti.

b) Medicinali per terapia genica che usano cellule umane autologhe

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti, immagazzinato prima del suo trasferimento nelle cellule autologhe.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito.

Questi medicinali sono prodotti con cellule ottenute da un singolo paziente. Le cellule sono poi geneticamente modificate usando vettori predisposti contenenti il gene idoneo, che sono stati preventivamente approntati e costituiscono la sostanza attiva. Il preparato viene reiniettato nel paziente ed è per definizione destinato ad un unico paziente. L'intero processo produttivo — dalla raccolta delle cellule presso il paziente fino alla reiniezione nel paziente — va considerato un unico intervento.

c) Somministrazione di vettori predisposti con materiale genetico inserito (profilattico, diagnostico o terapeutico)

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Questo tipo di medicinale è destinato ad essere somministrato a vari pazienti.

Il trasferimento del materiale genetico può essere effettuato con iniezione diretta nei destinatari del vettore predisposto.

▼M2

1.2. **Requisiti specifici relativi al modulo 3**

I medicinali per terapia genica comprendono:

— l'acido nucleico nudo

— l'acido nucleico complessato o i vettori non virali

— i vettori virali

— le cellule geneticamente modificate.

Quanto agli altri medicinali, si possono identificare i tre principali elementi del processo di fabbricazione, cioè:

— materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, come il gene di riferimento, i plasmidi di espressione, le banche di cellule e le riserve di virus o i vettori non virali;

— sostanza attiva: i vettori ricombinanti, i virus, i plasmidi nudi o complessi, le cellule che producono virus, le cellule geneticamente modificate in vitro;

— medicinale finito: sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. A seconda del tipo di medicinale per terapia genica, protocollala via di somministrazione e le condizioni d'uso possono richiedere un trattamento ex vivo delle cellule del paziente.

Occorre prestare particolare attenzione ai seguenti punti:

a) Vanno fornite informazioni sulle pertinenti caratteristiche del medicinale di terapia genica, inclusa la sua espressione nella popolazione di cellule bersaglio. Vanno fornite informazioni relative all'origine, alla costruzione, alle caratteristiche e alla verifica della sequenza genetica di codifica, inclusa la sua integrità e stabilità. Oltre al gene terapeutico, va fornita la sequenza completa di altri geni, elementi regolatori e del vettore *backbone*.

b) Vanno fornite informazioni relative alla caratterizzazione del vettore utilizzato per trasferire e rilasciare il gene. Devono essere comprese la sua caratterizzazione fisico-chimica e/o biologica/immunologica.

   Quanto ai medicinali che usano microrganismi come i batteri o i virus per facilitare il trasferimento di geni (trasferimento biologico di geni), vanno presentati dati sulla patogenesi del ceppo parentale e del suo tropismo per specifici tipi di tessuti e cellule, nonché sulla dipendenza dal ciclo delle cellule dell'interazione.

   Per i medicinali che usano mezzi non biologici per agevolare il trasferimento di geni, vanno riferite le proprietà fisico-chimiche dei componenti singoli e associati.

c) I principi che si applicano alle banche di cellule o all'istituzione e caratterizzazione dei lotti di semi devono essere eventualmente applicati ai medicinali di trasferimento genico.

d) Occorre indicare l'origine delle cellule che ospitano il vettore ricombinante.

   Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, risultati di prove microbiologiche e virali, criteri di esclusione e paese di origine vanno documentate.

   Per le cellule di origine animale occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

   — Origine degli animali

   — Allevamento e cura degli animali

   — Animali transgenici (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, nature del gene inserito)

   — Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori

   — Prove per agenti infettivi

   — Impianti

   — Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

▼M2

Va descritto il metodo di raccolta delle cellule, comprendente localizzazione, tipo di tessuto, processo operativo, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti durante l'operazione di raccolta.

e) La valutazione della sicurezza virale e la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito sono una parte essenziale della documentazione da presentare. Va, p. es., esclusa la presenza di virus in grado di replicarsi in ceppi di vettori virali non in grado di replicarsi.

2. MEDICINALI PER TERAPIA CELLULARE SOMATICA (UMANI E XENOGENICI)

Ai fini del presente allegato, per medicinale per terapia cellulare somatica s'intende l'uso nell'uomo di cellule somatiche viventi autologhe (provenienti dal paziente stesso), allogeniche (provenienti da un altro essere umano) o xenogeniche (provenienti da animali), le cui caratteristiche biologiche sono state sostanzialmente modificate in seguito a una manipolazione per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo con mezzi metabolici, farmacologici e immunologici. La manipolazione comprende l'espansione o l'attivazione di popolazioni di cellule autologhe ex vivo (immunoterapia adottiva), l'uso di cellule allogeniche e xenogeniche combinate a dispositivi medici per uso ex vivo o in vivo (microcapsule, strutture a matrice intrinseche, biodegradabili o no).

Requisiti specifici per medicinali per terapia cellulare relativi al modulo 3

I medicinali per terapia cellulare somatica comprendono:

— Cellule manipolate per modificarne le proprietà immunologiche, metaboliche o altre di tipo funzionale sotto l'aspetto qualitativo o quantitativo;

— Cellule separate, selezionate, manipolate e successivamente sottoposte a processo di lavorazione per ottenere il medicinale finito;

— Cellule manipolate e associate a componenti non cellulari (ad esempio matrici biologiche o inerti o dispositivi medici) che esercitano l'azione essenziale prevista nel prodotto finito;

— Derivati di cellule autologhe espressi in vitro in specifiche condizioni di coltura;

— Cellule geneticamente modificate o altrimenti manipolate per esprimere proprietà funzionali omologhe o non omologhe precedentemente non espresse.

L'intero processo di fabbricazione — dalla raccolta delle cellule dal il paziente (situazione autologa) alla reiniezione al paziente — va considerato un unico intervento.

Quanto agli altri medicinali, i tre elementi del processo di fabbricazione:

— materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, cioè organi, tessuti, liquidi corporei o cellule;

— sostanza attiva: cellule manipolate, lisati di cellule, cellule in proliferazione usate in associazione con matrici inerti e dispositivi medici;

— medicinali finiti: sostanza attiva formulata nel suo contenitoree primario definitivo per l'uso medico previsto.

a) Informazioni generali sulla/e sostanza/e attiva/e

Le sostanze attive dei medicinali per terapia cellulare consistono in cellule che a seguito di trattamento in vitro presentano proprietà profilattiche, diagnostiche o terapeutiche diverse da quelle fisiologiche e biologiche d'origine.

Nella presente sezione sono descritti il tipo di cellule e di coltura interessati. Devono essere documentati i tessuti, gli organi o i liquidi biologici dai quali sono derivate le cellule, nonché la natura autologa, allogenica o xenogenica della donazione e la sua origine geografica. Va descritta la raccolta delle cellule, il campionamento

▼M2

e l'immagazzinamento precedente l'ulteriore trattamento. Per le cellule allogene, va prestata particolare attenzione alle primissime fasi del processo, relativa alla selezione dei donatori. Occorre spiegare il tipo di manipolazione eseguita, nonché la funzione fisiologica delle cellule usate come sostanza attiva.

b) Informazioni concernenti le materie prime della/e sostanza/e attiva/e

1. Cellule somatiche umane

I medicinali per terapia cellulare somatica umana sono composti da un numero definito (*pool*) di cellule vitali, che mediante un processo di fabbricazione vengono ottenute da organi o tessuti prelevati da un essere umano, oppure da un ben definito sistema di banca di cellule, in cui il pool di cellule può contare su linee di cellule continue. Ai fini del presente capitolo, per sostanza attiva s'intende il pool di semi di cellule umane e per medicinale finito s'intende il pool di semi di cellule umane formulata per l'uso medico previsto.

Le materie prime e ogni fase del processo di fabbricazione va accuratamente documentato, mettendo in rilievo gli aspetti di sicurezza virale.

(1) Organi, tessuti, liquidi corporei e cellule di origine umana

Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, stato microbiologico e virale, criteri di esclusione e paese d'origine, vanno documentate.

Va presentata una descrizione del prelievo di campioni, comprendente sito, tipo, processo operativo, miscelatura, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti sul prelievo di campioni.

(2) Sistemi di banche di cellule

Per la preparazione e il controllo di qualità dei sistemi di banche di cellule si applicano i requisiti di cui alla parte I. È il caso essenzialmente delle cellule allogene e xenogene.

(3) Materiali o dispositivi medici ausiliari

Vanno fornite informazioni sull'uso di tutte le materie prime (citochine, fattori di crescita, mezzi di coltura) o su possibili prodotti o dispositivi medici ausiliari (come dispositivi di separazione delle cellule, polimeri biocompatibili, matrici, fibre, beads di biocompatibilità e funzionalità nonché sui rischi degli agenti infettanti.

2. Cellule somatiche animali (xenogeniche)

Occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

— Origine degli animali

— Allevamento e cura degli animali

— Animali geneticamente modificati (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o escluso (*knock-out*))

— Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori

— Prove per agenti infettivi, compresi microorganismi trasmessi verticalmente (anche retrovirus endogeni)

— Impianti

— Sistemi di banche di cellule

— Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

a) Informazioni sul processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e del medicinale finito

Devono essere documentate le diverse fasi del processo di fabbricazione (dissociazione organo/tessuto; selezione della pertinente popolazione di cellule; coltura cellulare in vitro; trasformazione

▼M2

delle cellule mediante agenti fisico-chimici o trasferimento di geni).

b) Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno fornite tutte le informazioni significative sulla caratterizzazione della pertinente popolazione di cellule sotto il profilo dell'identità (specie di origine, citogenetica di raggruppamento, analisi morfologica), della purezza (agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), dell'efficacia (attività biologica definita) e d'idoneità (cariologia e prove di cancerogenicità) per l'uso medicinale previsto.

c) Sviluppo farmaceutico del medicinale finito

Oltre allo specifico metodo di somministrazione usato (iniezione endovena, iniezione in loco, trapianto chirurgico), occorre fornire informazioni sull'uso di eventuali dispositivi medici ausiliari (matrice, polimeri biocompatibili, fibre, granuli) sotto il profilo della biocompatibilità e della durata.

d) Rintracciabilità

Occorre presentare un diagramma dettagliato dei flussi, che garantisca la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito.

3. REQUISITI SPECIFICI PER I MEDICINALI PER TERAPIA GENICA E TERAPIA CELLULARE SOMATICA (UMANA E XENOGENICA) RELATIVI AI MODULI 4 E 5

3.1. **Modulo 4**

Si ammette che per i medicinali per terapie geniche e cellulari somatiche le requisiti convenzionali contenute nel modulo 4 per le prove non cliniche di medicinali possono non essere sempre adeguate, a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei prodotti in questione, compresi il grado elevato di specificità di specie, di specificità di soggetto, le barriere immunologiche e le differenze di risposta pleiotropica.

Alla logica sottostante lo sviluppo non clinico e ai criteri usati per scegliere le specie e i modelli pertinenti verranno dedicati spazi adeguati nel modulo 2.

Può essere necessario identificare o sviluppare nuovi modelli animali che servano a favorire l'estrapolazione di risultati specifici relativi puntiagli «*end-point*» funzionali e alla tossicità nell'attività in vivo dei prodotto sull'uomo. Occorre fornire la giustificazione scientifica dell'uso di questi modelli animali di malattia a sostegno della sicurezza e della verifica teorica dell'efficacia.

3.2. **Modulo 5**

L'efficacia dei medicinali per terapie avanzate deve essere dimostrata secondo le indicazioni del modulo 5. Tuttavia per alcuni prodotti e per alcune indicazioni terapeutiche può essere impossibile effettuare prove cliniche convenzionali. Ogni deviazione dagli orientamenti/linee guida in vigore deve essere motivata nel modulo 2.

Lo sviluppo clinico di medicinali avanzati per terapie cellulari presenta alcune caratteristiche speciali dovute alla natura complessa e labile delle sostanze attive. Richiedono ulteriori attenzioni i temi relativi alla vitalità, proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule (terapia cellulare somatica), le speciali circostanze cliniche in cui i medicinali sono usati o lo speciale modo d'azione attraverso l'espressione genica (terapia genica somatica).

Nella domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per terapie avanzate occorre trattare dei particolari rischi connessi a tali prodotti, che derivano dalla possibile contaminazione da parte di agenti infettivi. Da un lato, occorre prestare particolare attenzione alle prime fasi dello sviluppo, inclusa la scelta dei donatori nel caso dei medicinali per terapia cellulare e, dall'altro, all'intervento terapeutico nel suo complesso, compresa l'idoneità di manipolazione e di somministrazione del prodotto.

Se necessario, il modulo 5 della domanda deve inoltre contenere dati sulle misure di osservazione e controllo delle funzioni e dello sviluppo

▼M2

delle cellule viventi nel destinatario, per prevenire la trasmissione di agenti infettivi al destinatario stesso e per minimizzare gli eventuali rischi per la salute pubblica.

3.2.1. *Studi di farmacologia umana e di efficacia*

Gli studi di farmacologia umana devono fornire informazioni sul modo d'azione atteso, la efficacia attesa puntisulla base di «*end-point*» motivati, sulla biodistribuzione, sulla dose adeguata, sui tempi e sui metodi di somministrazione o sulla modalità d'uso, che sono significativi per gli studi di efficacia.

Gli studi farmacocinetici convenzionali possono non essere significativi per alcuni medicinali per terapie avanzate. Talvolta gli studi su volontari sani non sono fattibili e sarà difficile fissare dosi e cinetica in prove cliniche. È comunque necessario studiare la distribuzione e il comportamento in vivo del prodotto, compresa la proliferazione delle cellule e la funzione a lungo termine, nonché la quantità, e la distribuzione del prodotto genico e la durata dell'espressione genica desiderata. Occorre usare, e se necessario sviluppare, prove adeguate per rintracciare il prodotto cellulare o la cellula che esprime il gene voluto nel corpo umano, e per sorvegliare il funzionamento delle cellule somministrate o transfettate.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un medicinale per terapia avanzata deve includere un'accurata descrizione e valutazione della procedura terapeutica nel suo complesso, compresi i modi speciali di somministrazione (come la transfezione di cellule ex vivo, la manipolazione in vitro o l'uso di tecniche invasive), nonché le prove di possibili regimi associati (compresi i trattamenti immunosoppressivi, antivirali e citotossici).

Tutto il procedimento deve essere verificato con prove cliniche e descritto nelle informazioni sul prodotto.

3.2.2. *Sicurezza*

Vanno presi in esame i problemi di sicurezza derivanti dalla risposta immunitaria ai medicinali o alle proteine espresse, dal rigetto immunitario, dall'immunosoppressione e dal cedimento di dispositivi di isolamento immunitario.

Taluni medicinali avanzati per terapie geniche e terapie cellulari somatiche (come terapia cellulare xenogenica e alcuni prodotti per trasferimento di geni) possono contenere particcelle capaci di replicazione e/o agenti infettivi. È possibile che il paziente debba essere monitorato per lo sviluppo di possibili infezioni e/o le loro conseguenze patologiche durante le fasi precedenti e/o successive all'autorizzazione; tale sorveglianza dovrà poter essere estesa anche a soggetti a stretto contatto del paziente, compresi gli operatori sanitari.

Nell'uso di taluni medicinali per terapie cellulari somatiche e di taluni prodotti per trasferimento di geni il rischio di contaminazione con agenti potenzialmente trasmissibili non può essere completamente eliminato, ma può essere comunque minimizzato con le misure idonee descritte nel modulo 3.

Le misure che fanno parte del processo di fabbricazione devono essere integrate con metodi di prova ausiliari, processi di controllo di qualità ed adeguati mezzi di sorveglianza, che vanno descritti nel modulo 5.

L'uso di taluni medicinali avanzati per terapie cellulari somatiche può essere limitato, temporaneamente o permanentemente, a centri che dispongano di ben documentata competenza e di strutture per garantire un controllo specifico della sicurezza del paziente. Un simile approccio può essere pertinente anche per alcuni medicinali per terapia genica soggetti a rischio potenziale di agenti infettivi capaci di replicazione.

Se del caso, nella domanda vanno presi in esame e trattati i problemi di monitoraggio concernenti il manifestarsi di complicanze tardive.

Se opportuno, il richiedente deve presentare un piano dettagliato di gestione dei rischi comprendente i dati clinici e di laboratorio del paziente, i dati epidemiologici che si manifestano ed eventualmente i dati d'archivio di campioni di tessuti del donatore e del destinatario. Tale sistema deve garantire la rintracciabilità del medicinale e la risposta rapida a segnali sospetti di eventi negativi.

▼**M2**

4. DICHIARAZIONE SPECIFICA SUI MEDICINALI PER XENOTRAPIANTI

Ai fini del presente allegato, per xenotrapianto s'intende ogni procedimento che comporta il trapianto, l'impianto o l'infusione in un destinatario umano di tessuti vivi o organi provenienti da animali, oppure di liquidi, cellule, tessuti o organi del corpo umano sottoposti ex vivo a contatti con cellule, tessuti od organi animali vivi del genere non umano.

Occorre prestare particolare attenzione alle materie prime.

A questo proposito vanno fornite informazioni dettagliate relative ai seguenti punti, ai sensi di precisi orientamenti/linee guida:

— Origine degli animali

— Allevamento e cura degli animali

— Animali modificati geneticamente (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o espunto (*knock out*))

— Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori

— Prove per agenti infettivi

— Impianti

— Controllo delle materie prime e materiali sussidiari

— Rintracciabilità.

▼B

ALLEGATO II

PARTE A

Direttive abrogate e modificazioni successive (articolo 128)

Direttiva 65/65/CEE del Consiglio (GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65)

Direttiva 66/454/CEE del Consiglio (GU 144 del 5.8.1966, pag. 2658/66)

- Direttiva 75/319/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13)
- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio (GU L 332 del 28.11.1983, pag. 1)
- Direttiva 87/21/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 36)
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 11)
- Direttiva 92/27/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8)
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22)

Direttiva 75/318/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1)

- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio
- Direttiva 87/19/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 31)
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio
- Direttiva 91/507/CEE della Commissione (GU L 270 del 26.9.1991, pag. 32)
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio
- Direttiva 1999/82/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 7)
- Direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9)

Direttiva 75/319/CEE del Consiglio

- Direttiva 78/420/CEE del Consiglio (GU L 123 dell'11.5.1978, pag. 26)
- Direttiva 83/570/CEE del Consiglio
- Direttiva 89/341/CEE del Consiglio
- Direttiva 92/27/CEE del Consiglio
- Direttiva 93/39/CEE del Consiglio
- Direttiva 2000/38/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 28)

Direttiva 89/342/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14)

Direttiva 89/343/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16)

Direttiva 89/381/CEE del Consiglio (GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44)

Direttiva 92/25/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1)

Direttiva 92/26/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5)

Direttiva 92/27/CEE del Consiglio

Direttiva 92/28/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13)

Direttiva 92/73/CEE del Consiglio (GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8)

▼B

PARTE B

Elenco dei termini di attuazione (articolo 128)

Direttiva	Termine di attuazione
Direttiva 65/65/CEE	31 dicembre 1966
Direttiva 66/454/CEE	—
Direttiva 75/318/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 75/319/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 78/420/CEE	—
Direttiva 83/570/CEE	31 ottobre 1985
Direttiva 87/19/CEE	1º luglio 1987
Direttiva 87/21/CEE	1º luglio 1987 1º gennaio 1992 (1)
Direttiva 89/341/CEE	1º gennaio 1992
Direttiva 89/342/CEE	1º gennaio 1992
Direttiva 89/343/CEE	1º gennaio 1992
Direttiva 89/381/CEE	1º gennaio 1992
Direttiva 91/507/CEE	1º gennaio 1992 (2) 1º gennaio 1995 (3)
Direttiva 92/25/CEE	1º gennaio 1993
Direttiva 92/26/CEE	1º gennaio 1993
Direttiva 92/27/CEE	1º gennaio 1993
Direttiva 92/28/CEE	1º gennaio 1993
Direttiva 92/73/CEE	31 dicembre 1993
Direttiva 93/39/CEE	1º gennaio 1995 (4) 1º gennaio 1998 (5)
Direttiva 1999/82/CE	1º gennaio 2000
Direttiva 1999/83/CE	1º marzo 2000
Direttiva 2000/38/CE	5 dicembre 2001

(1) Termine relativo alla Grecia, alla Spagna ed al Portogallo.
(2) Eccezion fatta per la sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.
(3) Termine relativo alla sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.
(4) Eccezion fatta per l'articolo 1, punto 6.
(5) Termine relativo all'articolo 1, punto 7.

▼B

ALLEGATO III

TAVOLA DI CONCORDANZA

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1, punti da 1 a 3	art. 1, punti da 1 a 3										
art. 1, punto 4			allegato	art. 1, par. 1 e 2							
art. 1, punto 5											art. 1
art. 1, punti da 6 a 9					art. 1, par. 2						
art. 1, punto 10						art. 1, par. 1					
art. 1, punti da 11 a 16			art. 29 ter, 1º comma								
art. 1, punti 17 e 18							art. 1, par. 2				
art. 1, punto 19								art. 1, par. 2, seconda frase			
art. 1, punti da 20 a 26									art. 1, par. 2		
art. 1, punto 27			art. 8, 1º comma								
art. 1, punto 28			art. 10, par. 1								
art. 2	art. 2, par. 1										
art. 3, punti 1 e 2	art. 1, punti 4 e 5 e art. 2, par. 3, 1º trattino										
art. 3, punti 3 e 4	art. 2, par. 3, 2º e 3º trattino										

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 5, punto 5					art. 1, par. 1						
art. 3, punto 6						art. 1, par. 2					
art. 4, par. 1					art. 1, par. 3						
art. 4, par. 2						art. 1, par. 3					
art. 4, par. 3	art. 3, 2º comma										
art. 4, par. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, par. 4										
art. 6, par. 1	art. 3, 1º comma										
art. 6, par. 2					art. 2, 1º frase						
art. 7					art. 2, 2º frase						
art. 8, par. 1 e 2	art. 4, 1º e 2º comma										
art. 8, par. 3, da a) a e)	art. 4, 3º comma, punti da 1 a 5	art. 1, 1º comma									
art. 8, par. 3, da f) a i)	art. 4, 3º comma, punti da 6 ad 8.1										
art. 8, par. 3, da j) a l)	art. 4, 3º comma, punti da 9 ad 11										
art. 9					art. 3						

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 10, par. 1	art. 4, 3º comma, punto 8.2										
art. 10, par. 2		art. 1, 2º comma									
art. 11, punti da 1 a 5.3	art. 4 *bis*, punti da 1 a 5.3										
art. 11, punto 5.4.	art. 4 *bis*, punti da 1 a 5.4.			art. 3							
art. 11, punti da 5.5. a 6.4.	art. 4 *bis*, punti da 5.5. a 6.4.										
art. 11, punto 6.5.	art. 4 *bis*, punto 6.6.										
art. 11, punto 7	art. 4 *bis*, punto 6.5.										
art. 11, punti 8 e 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								
art. 12, par. 2 e 3			art. 2								
art. 13											art. 6, par. 1 e 2
art. 14, par. 1 e 2											art. 7, parr. 1 e 4
art. 14, par. 3											art. 4, 2º comma
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 *bis*										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 *bis*										
art. 24	art. 10, par. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, par. 1			art. 9, par. 3								
art. 28, par. 2			art. 9, par. 1								
art. 28, par. 3			art. 9, par. 2								
art. 28, par. 4			art. 9, par. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, par. 1								
art. 34			art. 14, par. da 2 a 4								
art. 35			art. 15								
art. 36			art. 15 *bis*								
art. 37			art. 15 ter								

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 38			art. 15 quater								
art. 39			art. 14, par. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, par. 1								
art. 44			art. 20, par. 2								
art. 45			art. 20, par. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 *bis*								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, par. 1 e 2			art. 22, par. 1								
art. 51, par. 3			art. 22, par. 3								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2, par 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, par. 1		
art. 57									art. 5, par. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, par. 1 e 2		

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 60									art. 5, par. 1, e art. 9		
art. 61									art. 10, par. 1 e 4		
art. 62									art. 2, par. 2, e art. 7, par. 3		
art. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		
art. 64									art. 11, par. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, par. 1						
art. 68											art. 2, par. 2
art. 69											art. 7, par. 2 e 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, par. 1			
art. 74								art. 5, par. 2			
art. 75								art. 6, par. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, par. 1				
art. 79							art. 5				

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, par. 3 e 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, par. da 1 a 6	
art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, par. da 1 a 4										art. 12, par. 1 e 2	
art. 97, par. 5										art. 12, par. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, par. 3
art. 101			art. 29 sexies								

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 102			art. 29 *bis*								
art. 103			art. 29 quater								
art. 104			art. 29 quinquies								
art. 105			art. 29 septies								
art. 106, par. 1			art. 29 octies								
art. 106, par. 2			art. 29 ter, 2º comma								
art. 107			art. 29 nonies								
art. 108			art. 29 decies								
art. 109						art. 3, punti 1, 2 e 3					
art. 110						art. 3, punto 4					
art. 111, par. 1			art. 26, 1º e 2º comma								
art. 111, par. 2				art. 4, par. 1							
art. 111, par. 3			art. 26, 3º comma								
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, par. 2		art. 4, par. 2					
art. 114, par. 1				art. 4, par. 3							
art. 114, par. 2						art. 4, par. 3					
art. 115						art. 4, par. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								

▼B

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, 1º comma
art. 120		art. 2 *bis*, 1º comma									
art. 121		art. 2 ter	art. 37 *bis*								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, par. 2		art. 11, par. 2	art. 11, par. 3	
art. 126, 1º comma	art. 21										
art. 126, 2º comma			art. 32								
art. 127			art. 28 *bis*								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato I		allegato									
allegato II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—