COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ALLEGATI

della

Proposta di DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ALLEGATO I

INFORMAZIONI INDICATE NELLA DOMANDA

(1) Nome o ragione sociale e indirizzo permanente del richiedente e, se del caso, del fabbricante;

(2) denominazione del medicinale;

(3) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, comprendente la menzione della sua denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, se esistente, oppure la menzione della pertinente denominazione chimica;

(4) una valutazione del rischio ambientale conformemente alle prescrizioni di cui agli articoli 22 e 23;

(5) per i medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti, una valutazione del rischio ambientale che individui e caratterizzi i possibili pericoli per la salute umana, gli animali e l'ambiente. La valutazione deve essere effettuata conformemente agli elementi descritti all'articolo 8 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] e alle prescrizioni di cui all'allegato II della presente direttiva, sulla base dei principi di cui all'allegato II della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[1], tenendo conto delle specificità dei medicinali;

(6) descrizione del modo di fabbricazione;

(7) indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;

(8) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e periodo di validità previsto;

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

(10) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

(11) una conferma scritta che il fabbricante del medicinale ha verificato il rispetto, da parte del fabbricante della sostanza attiva, dei principi delle buone prassi di fabbricazione eseguendo audit, conformemente all'articolo 160. La conferma scritta deve contenere un riferimento alla data dell'audit e una dichiarazione secondo cui l'esito dello stesso conferma che la fabbricazione è conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione;

(12) risultati:

- (a) delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche),
- (b) delle prove non cliniche (tossicologiche e farmacologiche),
- (c) delle sperimentazioni cliniche;

[1] Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).

(13) se pertinente, evidenze provenienti da altre fonti di dati clinici (studi clinici non interventistici, registri);

(14) una sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente che comprenda gli elementi seguenti:

(a) prova del fatto che il richiedente dispone di una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza;

(b) Stati membri nei quali la persona qualificata risiede e esercita le sue funzioni;

(c) i dati di contatto della persona qualificata;

(d) una dichiarazione firmata dal richiedente secondo la quale egli dispone delle risorse necessarie per svolgere le funzioni ed assumere le responsabilità elencate nel capo VI;

(e) un riferimento al luogo in cui è conservato il master file del sistema di farmacovigilanza per il medicinale in questione;

(15) il piano di gestione del rischio con la descrizione del sistema di gestione del rischio che sarà istituito dal richiedente per il medicinale in questione, corredato di una sua sintesi;

(16) una dichiarazione che certifica che le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nel regolamento (UE) n. 536/2014;

(17) un riassunto delle caratteristiche del prodotto conforme all'articolo 62, un modello del confezionamento secondario, con le indicazioni di cui all'allegato IV, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 66, nonché un foglietto illustrativo conforme all'articolo 64;

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

(19) copie dei documenti seguenti:

(a) ogni autorizzazione all'immissione in commercio ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo per il medicinale di cui trattasi, una sintesi dei dati sulla sicurezza comprendente le informazioni contenute nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ove disponibili, e nei rapporti sulle sospette reazioni avverse, unitamente all'elenco degli Stati membri dove è in corso l'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a norma della presente direttiva;

(b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente conformemente all'articolo 62 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 43 e il foglietto illustrativo proposto conformemente all'articolo 64 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 76;

(c) dettagli concernenti eventuali decisioni di rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nell'Unione o in un paese terzo, con relative motivazioni;

(20) una copia dell'eventuale qualifica di medicinale orfano quale definita all'articolo 63 del [regolamento (CE) n. 726/2004 riveduto] per il medicinale in questione, corredata di una copia del pertinente parere dell'Agenzia;

(21) se riguarda un medicinale antimicrobico, la domanda deve contenere anche:

a) un piano di stewardship antimicrobica che indichi in particolare:

(i) le informazioni sulle misure di attenuazione del rischio volte a limitare lo sviluppo della resistenza antimicrobica in relazione all'uso, alla prescrizione e alla somministrazione del medicinale;

(ii) in che modo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende monitorare e segnalare all'autorità competente la resistenza al medicinale antimicrobico;

b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 58;

c) informazioni particolareggiate sulle dimensioni della confezione che corrispondono alla posologia e alla durata abituali del trattamento;

(22) una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un generatore di radionuclidi, oltre a quanto richiesto agli articoli 6 e 9, deve contenere anche:

(a) una descrizione generale del sistema con una descrizione dettagliata dei componenti dello stesso in grado di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del nuclide discendente; e

(b) le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluato o del sublimato;

(23) certificati di buone prassi di fabbricazione.

ALLEGATO II

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

INDICE

Introduzione e principi generali

Parte I: Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Modulo 1: Informazioni amministrative

1.1. Indice

1.2. Modulo di domanda

1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.3. Esemplari e campioni

1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri

1.4. Informazioni riguardanti gli esperti

1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande

1.6. Valutazione del rischio ambientale

2. Modulo 2: Riassunti

2.1. Indice generale

2.2. Introduzione

2.3. Riassunto generale relativo alla qualità

2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica

2.5. Rassegna relativa alla parte clinica

2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica

2.7. Riassunto relativo alla parte clinica

3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche

3.1. Formato e presentazione

3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali

3.2.1. Sostanza/e attiva/e

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento
3.2.1.6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva
3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e
3.2.2. Medicinale finito
3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito
3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico
3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito
3.2.2.4. Controllo degli eccipienti
3.2.2.5. Controllo del medicinale finito
3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento
3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito
3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito
4. Modulo 4: Relazioni non cliniche
4.1. Formato e presentazione
4.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
4.2.1. Farmacologia
4.2.2. Farmacocinetica
4.2.3. Tossicologia
5. Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici
5.1. Formato e presentazione
5.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici
5.2.2. Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani
5.2.3. Relazioni sugli studi farmacocinetici sull'uomo
5.2.4. Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo
5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza
5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta
5.2.5.2. Relazioni di studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici
5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio
5.2.7. Moduli per i «*case reports*» ed elenchi dei singoli pazienti

Parte II: Dossier specifici di autorizzazione all'immissione in commercio e requisiti specifici
1. Impiego medico ben noto
2 Medicinali essenzialmente simili
3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche

4. Medicinali di origine biologica simili

5. Medicinali ad associazione fissa

6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali

7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio

Parte III: Medicinali particolari

1. Medicinali di origine biologica

1.1. Medicinali derivati dal plasma

1.2. Vaccini

2. Radiofarmaci e precursori

2.1. Radiofarmaci

2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radiomarcatura

3. Medicinali omeopatici

4. Medicinali a base di erbe

5. Medicinali orfani

Parte IV: Medicinali per terapie avanzate

1. Introduzione

2. Definizioni

2.1. Medicinale di terapia genica

2.2. Medicinale di terapia cellulare somatica

3. Requisiti specifici relativi al modulo 3

3.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

3.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

3.2.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime

3.2.1.1. Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati

3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate

3.2.2. Requisiti specifici

3.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

3.3.1. Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime

3.3.2. Requisiti specifici

3.3.2.1. Materie prime

3.3.2.2. Processo di fabbricazione

3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione

3.3.2.4. Eccipienti

3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto

3.3.2.6. Materiali di riferimento

3.4. Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi

3.4.1. Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007

3.4.2. Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007

4. Requisiti specifici relativi al modulo 4

4.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

4.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

4.2.1. Farmacologia

4.2.2. Farmacocinetica

4.2.3. Tossicologia

4.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

4.3.1. Farmacologia

4.3.2. Farmacocinetica

4.3.3. Tossicologia

5. Requisiti specifici relativi al modulo 5

5.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

5.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

5.2.1. Studi di farmacocinetica nell'uomo

5.2.2. Studi di farmacodinamica nell'uomo

5.2.3. Studi sulla sicurezza

5.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica

5.3.1. Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite

5.3.2. Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica

5.3.3. Studi sulla sicurezza

5.4. Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tessutale

5.4.1. Studi farmacocinetici

5.4.2. Studi farmacodinamici

5.4.3. Studi sulla sicurezza

Introduzione e principi generali

(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document).

(2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH([2]) (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.

(3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.

(4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea".

(5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.

(6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, che stabilisce i principi e le Linee guida/orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso

[2] *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

umano([3]) (GMP: Good Manufacturing Practices) e ai principi e agli orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea", volume 4.

(7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinali, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

(8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano([4]). Per essere della prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea — concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea — devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

(9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche([5]), e alla direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL)([6]).

(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([7]) e (CE) n. 1085/2003([8]) della Commissione o,

[3] GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.
[4] GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.
[5] GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.
[6] GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35.
[7] Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.

eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea".

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

— La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e i requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).

— La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).

— La parte III tratta dei «Requisiti per le domande particolari» relative ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

— La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare i requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

PARTE I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. MODULO 1: INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

1.1. Indice

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. Modulo di domanda

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

[8] Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 40, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11 approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.1. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

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

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate nel titolo V sull'etichettatura dei medicinali per uso umano (articolo 63) e sul foglietto illustrativo (articolo 59).

1.3.3. *Esemplari e campioni*

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

1.3.4. *Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri*

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegate copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto — ai sensi degli articoli 11 e 21 — approvati dagli Stati membri, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

1.4. Informazioni riguardanti gli esperti

Ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 2, gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualità del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualità, una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovano la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attività professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

1.5. **Requisiti specifici per tipi diversi di domande**

I requisiti specifici per tipi diversi di domande vengono trattati nella parte II del presente allegato.

1.6. **Valutazione del rischio ambientale**

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva dei rischi relativa agli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio([9]).

[9] GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1.

La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

— un'introduzione;

— una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;

— le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;

— una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;

— una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;

— adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonché una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

2. MODULO 2: RIASSUNTI

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici e di dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di

autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 12 della presente direttiva.

Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

2.1. Indice generale

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

2.2. Introduzione

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. Riassunto generale sulla parte di qualità

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio.

Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza.

Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

2.5. Rassegna relativa alla parte clinica

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significativi, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed è richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzino i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

— Introduzione

— Riassunto scritto di farmacologia

— Riassunto tabellare di farmacologia

— Riassunto scritto di farmacocinetica

— Riassunto tabellare di farmacocinetica

— Riassunto scritto di tossicologia

— Riassunto tabellare di tossicologia.

2.7. **Riassunto relativo alla parte clinica**

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. È richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

— Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici

— Riassunto degli studi di farmacologia clinica

— Riassunto dell'efficacia clinica

— Riassunto della sicurezza clinica

— Sintesi dei singoli studi.

3. MODULO 3: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE CHIMICHE E/O BIOLOGICHE

3.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

— Indice

— Insieme dei dati

— *Sostanza attiva*

Informazioni generali

— Nomenclatura

— Struttura

— Proprietà generali

Fabbricazione

— Fabbricante/i

— Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto

— Controllo dei materiali

— Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi

— Convalida e/o valutazione del processo

— Sviluppo del processo di fabbricazione

Caratterizzazione

— Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche

— Impurezze

Controllo della sostanza attiva

— Specifiche

— Procedure analitiche

— Convalida delle procedure analitiche

— Analisi dei lotti

— Giustificazione delle specifiche

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

— Riassunto relativo alla stabilità e conclusioni

— Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione

— Dati di stabilità

— Medicinale finito

Descrizione e composizione del medicinale

Sviluppo farmaceutico

— Componenti del medicinale

— Sostanza attiva

— Eccipienti

— Medicinale

— Sviluppo della formulazione

— Sovradosaggi

— Proprietà fisico-chimiche e biologiche

— Sviluppo del processo di fabbricazione

— Sistema di chiusura del contenitore

— Caratteristiche microbiologiche

— Compatibilità

Fabbricazione

— Fabbricante/i

— Formula dei lotti

— Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto

— Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi

— Convalida e/o valutazione del processo

Controllo degli eccipienti

— Specifiche

— Procedure analitiche

— Convalida delle procedure analitiche

— Giustificazione delle specifiche

— Eccipienti di origine umana o animale

— Nuovi eccipienti

Controllo del medicinale finito

— Specifica/he

— Procedure analitiche

— Convalida delle procedure analitiche

— Analisi dei lotti

— Caratterizzazione delle impurezze

— Giustificazione della/e specifica/he

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

— Riassunto relativo alla stabilità e conclusione

— Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione

— Dati di stabilità

— *Appendici*

— Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biologica)

— Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi

— Eccipienti

— *Ulteriori informazioni per la Comunità europea*

— Programma di convalida del processo per il medicinale

— Dispositivo medico

— Certificato/i di idoneità

Medicinali che contengano o impieghino nel processo di fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)

— Bibliografia

3.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

(1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

(2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/e e sul prodotto finito.

(3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

(4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(5) Le monografie della farmacopea europea è sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipiente/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.

(7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipiente/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.

(8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che

i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,

ii) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e

iii) la convalida del processo

siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.

In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file.

(9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai Principi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. La conformità di tali principi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.

(10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.

(11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.

(12) Quando, a norma dell'articolo 1, paragrafo 8, secondo comma, o dell'articolo 1, paragrafo 9, secondo comma, del regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio([10]), un prodotto è disciplinato dalla presente direttiva, il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio comprende, se disponibili, i risultati della

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

valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento figuranti nella dichiarazione di conformità UE del fabbricante o nel relativo certificato rilasciato da un organismo notificato che consente al fabbricante di apporre la marcatura CE sul dispositivo medico

Se il fascicolo non comprende i risultati della valutazione della conformità di cui al primo comma e se per la valutazione della conformità del dispositivo, qualora sia utilizzato separatamente, è richiesto l'intervento di un organismo notificato conformemente al regolamento (UE) 2017/745, l'autorità invita il richiedente a fornire un parere sulla conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento, pubblicato da un organismo notificato, designato ai sensi di tale regolamento per la tipologia di dispositivo in questione.

3.2.1 *Sostanza/e attiva/e*

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacopea europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (*starting materials*) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente all'articolo 1, punti 4) e 10); i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione della Parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato.

Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (*raw materials*).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti i seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate.

Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semenza, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (seed lot) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilità delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semenza, se questa dimostrazione non è sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.

e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.

f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

3.2.2 *Medicinale finito*

3.2.2.1 Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti:

— della/e sostanza/e attiva/e,

— degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,

— dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),

— tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):

— per le sostanze elencate nella farmacopea europea o, se non presenti nella farmacopea europea, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,

— per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica

esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,

— per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione([11]) 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([12]).

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 contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguati all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

[11] GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.
[12] GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e gli caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità per lotti, nonché sull'efficacia e sulla qualità del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

a) Occorre documentare la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attività del prodotto finito, o la reciproca compatibilità di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.

b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.

c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.

d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.

e) Quanto alle proprietà fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attività del prodotto finito.

f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonché le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.

g) Deve essere documentata l'idoneità del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale e contenitore.

h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla farmacopea europea e documentati secondo i suoi requisiti.

i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

— un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di accettabilità, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,

— in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,

— studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,

— nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,

— una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE e/o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE modificata.

b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.

c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle Linee guida/Principi informatori per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.

La conformità a tali linee guida/principi informatori può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

d) Nuovi eccipienti:

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire — in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto — informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a sé stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente è diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a sé stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinché lo presenti alle autorità competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicità relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricante in un periodo di tempo determinato.

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

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validità) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si è provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure. Nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;

c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE

4.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

— Indice

— Relazioni di studi

  — *Farmacologia*

    — Farmacodinamica primaria

    — Farmacodinamica secondaria

    — Farmacologia della sicurezza

    — Interazioni farmacodinamiche

  — *Farmacocinetica*

    — Metodi analitici e relazioni di convalida

    — Assorbimento

    — Distribuzione

    — Metabolismo

    — Escrezione

    — Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)

— Altri studi farmacocinetici

— *Tossicologia*

— Tossicità per somministrazione unica

— Tossicità per somministrazioni ripetute

— Genotossicità

— In vitro

— In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)

— Cancerogenicità

— Studi a lungo termine

— Studi a breve o medio termine

— Altri studi

— Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

— Fertilità e primo sviluppo embrionale

— Sviluppo embrio-fetale

— Sviluppo prenatale e postnatale

— Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta

— Tolleranza locale

— *Altri studi tossicologici*

— Antigenicità

— Immunotossicità

— Studi dei meccanismi

— Dipendenza

— Metaboliti

— Impurezze

— Altro

— Bibliografia

4.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

(1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;

b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati.

È inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.

(2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terrà conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio—fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/e sostanza/e attiva/e, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

(3) Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.

(4) Qualora sussista la possibilità di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

4.2.1. *Farmacologia*

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

— Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciuti e convalidati, sia in vivo che in vitro. Le nuove

tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o più sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.

— Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiché la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

4.2.2. *Farmacocinetica*

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

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

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonché per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilità di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco).

Per tutte le sostanze farmacologicamente attive è necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustifichino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'estrapolazione tra l'uomo e l'animale.

4.2.3. *Tossicologia*

a) Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità per somministrazione unica è uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomopatologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vangano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanza mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea

germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

d) Cancerogenicità

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.

2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.

3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditrice. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire tale specie nella prova. Una delle specie utilizzate dovrebbe inoltre corrispondere alla specie utilizzata per gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta.

Il disegno dello studio è determinato tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

f) Tolleranza locale

Gli studi della tolleranza locale devono individuare se i medicinali (sia le sostanze attive che gli eccipienti) sono tollerati nei punti del corpo che possono entrare in contatto con il medicinale a seguito della sua somministrazione nell'uso clinico. Le prove effettuate devono garantire una distinzione tra gli effetti meccanici della somministrazione, oppure un'azione meramente fisico-chimica del prodotto, e gli effetti tossicologici o farmacodinamici.

Le prove di tolleranza locale devono essere eseguite con il preparato sviluppato per l'uso umano, utilizzando il veicolo e/o gli eccipienti per trattare il/i gruppo/i di controllo. All'occorrenza vanno inclusi i controlli positivi e le sostanze di riferimento.

Le prove di tolleranza locale (scelta delle specie, durata, frequenza, via di somministrazione, dosi) devono essere progettate tenendo conto del problema da indagare e delle condizioni di somministrazione proposte per l'uso clinico. Se rilevante, occorre controllare la reversibilità delle lesioni locali.

Gli studi sull'animale possono essere sostituiti con prove in vitro convalidate, a condizione che i risultati delle prove siano di qualità e utilità equivalenti per la valutazione di sicurezza.

Per i prodotti chimici applicati alla pelle (ad esempio cutanei, rettali, vaginali) il potenziale sensibilizzante deve essere valutato con almeno uno dei metodi attualmente disponibili (il test sulle cavie o il test sui linfonodi locali).

5. MODULO 5: Relazioni di studi clinici

5.1. Formato e presentazione

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

— Indice delle relazioni di studi clinici

— Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici

— Relazioni di studi clinici

— *Relazioni di studi biofarmaceutici*

— Relazioni di studi di biodisponibilità

— Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza

— Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo

— Relazioni di metodi bioanalitici e analitici

— *Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

— Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche

— Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione

— Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani

— *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

— Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani

— Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti

— Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco

— Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco

— Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione

— *Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo*

— Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su soggetti sani

— Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su pazienti

— *Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza*

— Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita

— Relazioni di studi clinici non controllati

— Relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio, comprese analisi formali integrate, metanalisi ed analisi di collegamento

— Altre relazioni di studi

— *Relazioni di esperienze successive all'immissione in commercio*

— Bibliografia

5.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

a) Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo è fondamentale che siano comunicati i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.

b) Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; le relazioni farmacologiche e tossicologiche complete devono essere fornite su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre utilizzare tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della sperimentazione il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.

c) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i documenti delle sperimentazioni cliniche importanti (soprattutto i moduli per i «case reports»), diversi dalla documentazione medica sui soggetti, siano conservati dai proprietari dei dati:

— per almeno 15 anni dopo il completamento o l'interruzione della sperimentazione,

— per almeno 2 anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nella Comunità europea e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nella Comunità europea,

— per almeno 2 anni dopo l'interruzione ufficiale dello sviluppo clinico del prodotto sperimentale.

La documentazione medica dei soggetti andrà conservata ai sensi della legislazione applicabile e per il periodo massimo previsto dall'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato.

I documenti possono essere tuttavia conservati per periodi più lunghi, qualora sia previsto dalle prescrizioni regolamentari applicabili o da un accordo con lo sponsor, che ha la responsabilità di avvertire l'ospedale, l'istituto o il laboratorio quando non è più necessario conservare i documenti.

Lo sponsor o altro proprietario dei dati conserva tutta la documentazione relativa alla sperimentazione per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende: il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della sperimentazione, con le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito a: il prodotto oggetto di sperimentazione, il medicinale di riferimento e/o il placebo utilizzati; le procedure operative standard; tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure; il fascicolo dell'investigatore; i moduli per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Per le sperimentazioni effettuate nella Comunità europea inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE e relativi orientamenti/linee guida particolareggiati d'attuazione.

Vanno documentati tutti i cambiamenti di proprietà dei dati.

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

d) Le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come:

— il protocollo, compreso il razionale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova

— eventuale/i certificato/i di verifica dello studio

— elenco dell'/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, titoli, qualifiche e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compreso il modulo per i «*case reports*» per ogni soggetto sottoposto a prova

— la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.

e) I dati particolareggiati delle sperimentazioni cliniche di cui sopra devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni suddette. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

L'investigatore dovrà infine trarre le proprie conclusioni pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla sicurezza del prodotto in condizioni normali d'uso, sulla tolleranza, sull'efficacia, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentrico deve formulare nelle sue conclusioni un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale oggetto dello studio.

f) Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni sperimentazione indicando:

1) il numero dei soggetti trattati, ripartiti per sesso;

2) la scelta e la composizione per età dei gruppi di pazienti sottoposti a sperimentazione e le prove comparative;

3) il numero dei pazienti che hanno interrotto la sperimentazione prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;

4) in caso di sperimentazioni controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo di controllo:

— non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico

— abbia ricevuto un placebo

— abbia ricevuto un altro medicinale di effetto noto

— abbia ricevuto un trattamento non farmacologico

5) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;

6) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo mestruale, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;

7) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.

g) L'investigatore inoltre deve sempre segnalare le osservazioni fatte su:

1) Gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di privazione;

2) le interazioni accertate con altri farmaci somministrati contemporaneamente;

3) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni;

4) eventuali casi di decesso verificatisi durante la sperimentazione o nel periodo susseguente.

h) Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle prescritte per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione sotto l'aspetto della sicurezza ed efficacia.

i) La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle sperimentazioni si producono effetti imprevisti, occorre eseguire ed analizzare ulteriori prove precliniche, tossicologiche e farmacologiche.

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

5.2.1. *Relazioni sugli studi biofarmaceutici*

Occorre presentare relazioni sugli studi comparativi di biodisponibilità, di biodisponibilità, di bioequivalenza, nonché relazioni di studi di correlazione in vitro e in vivo e di metodi bioanalitici e analitici.

All'occorrenza va inoltre effettuata una valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza tra i medicinali di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

5.2.2. *Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

Ai fini del presente allegato per biomateriali umani s'intendono proteine, cellule, tessuti e materiali correlati di origine umana usati in vitro o ex vivo per valutare le proprietà farmacocinetiche delle sostanze farmaceutiche.

Sotto questo profilo occorre presentare relazioni sugli studi di legame alle proteine plasmatiche, di metabolismo epatico e di interazione delle sostanze attive, nonché di studi con uso di altri biomateriali umani.

5.2.3. *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

a) Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

— assorbimento (velocità e quantità),

— distribuzione,

— metabolismo,

— escrezione.

Occorre descrivere le caratteristiche clinicamente significative, comprese le implicazioni dei dati cinetici sul regime posologico, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

Oltre ai normali studi farmacocinetici a campionatura multipla, anche le analisi farmacocinetiche di popolazione basate su campionamento ridotto durante gli studi clinici possono servire ad affrontare i problemi del contributo di fattori intrinseci ed estrinseci alla variabilità nella relazione posologia/risposta farmacocinetica. Vanno presentate relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. *Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo*

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

— la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,

— la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,

— se possibile, le modalità d'azione.

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

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. *Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza*

5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare *bias*, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in cieco.

2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare *bias*, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato.

I dati di sicurezza devono essere verificati tenendo conto degli orientamenti/linee guida pubblicati dalla Commissione, prestando particolare attenzione ad eventi che hanno prodotto modifiche di posologia o necessità di somministrazione simultanea di medicinali, eventi avversi gravi, eventi che causano interruzioni e decessi. I pazienti o gruppi di pazienti a maggior rischio vanno identificati e occorre prestare particolare attenzione a pazienti potenzialmente vulnerabili che possono essere presenti in numero ridotto, ad esempio bambini, donne in gravidanza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escrezione, ecc. L'implicazione della valutazione di sicurezza sugli eventuali usi del medicinale deve essere descritta.

5.2.5.2. Relazioni sugli studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici

Occorre fornire queste relazioni.

5.2.6. *Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio*

Se il medicinale è già autorizzato in paesi terzi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni avverse a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la/e stessa/e sostanza/e attiva/e, eventualmente con riferimento ai tassi di utilizzo.

5.2.7. *Moduli per i «case reports» ed elenchi dei singoli pazienti*

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «case reports» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

PARTE II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E REQUISITI SPECIFICI

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

1. IMPIEGO MEDICO BEN NOTO

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e hanno/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:

— l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,

— gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,

— il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e

— la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

c) Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.

d) Le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

e) L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

2. MEDICINALI ESSENZIALMENTE SIMILI

a) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto i), (prodotti essenzialmente simili) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale abbia consentito al richiedente di fare riferimento al contenuto dei suoi moduli 4 e 5.

b) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), (prodotti essenzialmente simili, cioè medicinali generici) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, unitamente ai dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, a condizione che quest'ultimo non sia un medicinale di origine biologica (v. parte II, modulo 4, medicinali simili di origine biologica).

Per questi prodotti le rassegne e i riassunti clinici e non clinici devono evidenziare in particolare i seguenti elementi:

— i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;

— un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;

— una valutazione degli studi di bioequivalenza o il motivo per cui tali studi non sono stati eseguiti con riferimento agli orientamenti/linee guida «Studio di biodisponibilità e bioequivalenza»;

— un aggiornamento sulle letteratura pubblicata che interessa la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;

— ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da studi complementari;

— eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente che sostiene la natura essenzialmente simile alla sostanza attiva esistente.

3. DATI COMPLEMENTARI RICHIESTI IN SITUAZIONI SPECIFICHE

Qualora la sostanza attiva di un medicinale essenzialmente simile contenga la stessa parte terapeuticamente attiva del medicinale originale autorizzato associata ad un diverso sale/estere composto/derivato, occorre comprovare che non vi sono cambiamenti della farmacocinetica della parte attiva, della farmacodinamica e/o della tossicità che potrebbero mutarne il profilo di sicurezza/efficacia. Se ciò non si verifica, tale associazione va considerata come nuova sostanza attiva.

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

4. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA SIMILI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

— Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.

— Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

5. MEDICINALI AD ASSOCIAZIONE FISSA

Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera b), devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa.

Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Quando, come dispone l'articolo 22, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

— i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure

— l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure

— i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni,

l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata ad alcune specifiche condizioni:

— il richiedente deve portare a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procede ad una nuova valutazione del profilo rischi/beneficio,

— il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e in taluni casi la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero e, in caso di radiofarmaci, da una persona autorizzata,

— il foglietto illustrativo e tutte le altre informazioni mediche devono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che le conoscenze disponibili sul medicinale considerato sotto determinati aspetti non sono ancora sufficienti.

7. DOMANDE MISTE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio s'intendono domande di autorizzazione all'immissione i cui moduli 4 e/o 5 consistono di una combinazione di relazioni di studi non clinici e/o clinici limitati eseguiti dal richiedente, e di riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

PARTE III

MEDICINALI PARTICOLARI

Questa parte riporta le disposizioni specifiche relative alla natura dei medicinali propriamente identificati.

1. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA

1.1. **Medicinali derivati dal plasma**

Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3, i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un master file del plasma certificato ai sensi della presente parte.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

— Per master file del plasma s'intende una documentazione a sé stante separata dal dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche di tutto il plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/ sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali o dei dispositivi medici di cui alla direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano([13]).

[13] GU L 313 del 13.12.2000, pag. 22.

— Ogni centro o stabilimento di frazionamento/lavorazione di plasma umano deve predisporre e tenere aggiornate il complesso di informazioni dettagliate e pertinenti cui si riferisce il master file del plasma.

— Il master file del plasma va presentato all'Agenzia o all'autorità competente da chi chiede l'autorizzazione a commercializzare o dal titolare di tale autorizzazione. Se il richiedente e il titolare di siffatta autorizzazione non coincidono con il titolare del master file del plasma, il master file del plasma va messo a disposizione del richiedente o del titolare dell'autorizzazione affinché lo presenti all'autorità competente. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assumono comunque la responsabilità del medicinale.

— L'autorità competente che valuta l'autorizzazione all'immissione in commercio attende che l'agenzia rilasci il certificato prima di prendere una decisione sulla domanda.

— Ogni dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, tra i cui componenti vi è un derivato del plasma umano, deve fare riferimento al master file del plasma corrispondente al plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria.

b) Contenuto

Ai sensi di quanto disposto dall'articolo 109, emendato dalla direttiva 2002/98/CE per quanto si riferisce ai requisiti dei donatori e agli esami delle donazioni, il master file del plasma deve contenere informazioni sul plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria, trattando specificamente di:

1) Origine del plasma

i) informazioni sui centri o stabilimenti di raccolta del sangue/plasma, con relative ispezioni e autorizzazioni, e dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.

ii) informazioni sui centri o stabilimenti in cui si eseguono prove sulle donazioni e sui «plasma pool», con relative ispezioni e autorizzazioni.

iii) criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.

iv) sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dallo stabilimento di raccolta del sangue/plasma fino ai prodotti finiti e viceversa.

2) Qualità e sicurezza del plasma

i) conformità alle monografie della farmacopea europea.

ii) prove sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzati.

iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.

iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.

v) procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.

vi) caratterizzazione del «plasma pool».

3) Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi frazione/ lavora il plasma da un lato, e i centri o stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.

Il master file del plasma deve inoltre fornire un elenco dei medicinali ad esso afferenti — sia che abbiano ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sia che il processo d'autorizzazione sia in corso —, compresi i medicinali di cui all'articolo 2 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano.

c) Valutazione e certificazione

— Per i medicinali non ancora autorizzati, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta a un'autorità competente un dossier completo, cui allega un master file del plasma separato, se non esiste già.

— L'Agenzia sottopone il master file del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del master file del plasma, cui sarà

allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— Il master file del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

— Le modifiche dei termini di un master file del plasma introdotte successivamente devono seguire la procedura di valutazione di cui al regolamento (CE) n. 542/95 della Commissione([14]) 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([15]). Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1085/2003.

— In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file del plasma relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

— In deroga alle disposizioni del secondo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file del plasma corrisponda solo a medicinali derivati da sangue/plasma la cui autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ad un unico Stato membro, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file del plasma viene eseguita dalla competente autorità nazionale di tale Stato membro.

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:

[14] GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 15.
[15] GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

— Per master file dell'antigene del vaccino s'intende una parte a sé stante del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le pertinenti informazioni biologiche, farmaceutiche e chimiche relative a ciascuna sostanza attiva che fa parte del medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

— Un vaccino può contenere uno o più antigeni distinti. In un vaccino vi sono tante sostanze attive quanti antigeni del vaccino.

— Un vaccino polivalente contiene almeno due antigeni distinti volti a prevenire una o più malattie infettive.

— Un vaccino monovalente contiene un unico antigene volto a prevenire un'unica malattia infettiva.

b) Contenuto

Il master file dell'antigene del vaccino contiene le seguenti informazioni ricavate dalla parte corrispondente (sostanza attiva) del modulo 3 sui «Dati di qualità» descritto nella parte I del presente allegato:

Sostanza attiva

1. Informazioni generali, compresa la rispondenza alla relativa monografia della Farmacopea europea.

2. Informazioni sulla fabbricazione della sostanza attiva: sotto questa intestazione vanno compresi il processo di fabbricazione, le informazioni sulle materie prime e sui materiali sussidiari, le misure specifiche sulle valutazioni di sicurezza per le EST e gli agenti avventizi, gli impianti e le attrezzature.

3. Caratterizzazione della sostanza attiva

4. Controllo di qualità della sostanza attiva

5. Standard e materiali di riferimento

6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

7. Stabilità della sostanza attiva.

c) Valutazione e certificazione

— Per i nuovi vaccini, contenenti un nuovo antigene, il richiedente deve presentare a un'autorità competente un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i master file dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene che fa parte del nuovo vaccino, se ancora non esistono master file per il singolo antigene di vaccino. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni master file di antigene di vaccino. In caso di valutazione positiva, essa rilascerà un certificato di conformità alla legislazione europea per ogni master file di antigene di vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— Le disposizioni del primo trattino si applicano anche a tutti i vaccini consistenti in una nuova combinazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di tali antigeni siano o meno parte di vaccini già autorizzati nella Comunità.

— Le modifiche al contenuto di un master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nella Comunità sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione comunitaria relativo al master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.

— In deroga alle disposizioni del primo, secondo e terzo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file dell'antigene del vaccino corrisponda solo ad un vaccino la cui autorizzazione all'immissione in commercio non è stata/non sarà rilasciata conformemente ad una procedura comunitaria, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura comunitaria, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file dell'antigene del vaccino e delle sue successive modifiche viene eseguita dalla competente autorità nazionale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

— In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, terrà conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file dell'antigene del vaccino relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

2. RADIOFARMACI E PRECURSORI

2.1. **Radiofarmaci**

Ai fini del presente capitolo, le domande ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, e dell'articolo 9 devono consistere in un dossier completo, che deve comprendere le specifiche precisazioni che seguono:

Modulo 3

a) Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere radio-marcato dopo la fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formulazione destinata a portare o legare il radionuclide. La descrizione del metodo di fabbricazione del kit radiofarmaceutico conterrà informazioni sulla fabbricazione del kit e del suo trattamento finale che si raccomanda per produrre il medicinale radioattivo. Se opportuno, le necessarie specificazioni del radionuclide devono essere descritte conformemente alla monografia generale o alle monografie specifiche della farmacopea europea. Vanno inoltre specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della radio-marcatura e la struttura del composto radiomarcato.

   Per i radionuclidi, vanno discusse le radiazioni nucleari coinvolte.

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

b) Vanno fornite precisazioni sulla natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurezze, l'elemento portante, nonché l'uso e l'attività specifica.

c) Le materie prime comprendono i materiali bersaglio di radiazioni.

d) Vanno presentate considerazioni sulla purezza chimica/radiochimica e sulla sua relazione con la biodistribuzione.

e) È necessario descrivere la purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e l'attività specifica.

f) In caso di generatori occorre fornire particolari sulle prove dei radionuclidi progenitori e discendenti. In caso di eluiti generatori è necessario effettuare prove del radionuclide progenitore e degli altri componenti del sistema generatore.

g) Il requisito di esprimere il contenuto di sostanze attive in termini di peso delle frazioni attive si applica solo ai kit radiofarmaceutici. Nel caso di

radionuclidi la radioattività va espressa in Becquerel ad una determinata data e, se del caso, ora con riferimento al fuso orario. Va indicato il tipo di radiazione.

h) Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficienza del prodotto dopo la radio-marcatura. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radio-chimica e radio-nuclidica del composto sottoposto a radio-marcatura. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari alla radio-marcatura.

i) Vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radio-marcati. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

Modulo 4

È noto che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi si tratta di una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci; nella terapia si tratta invece di una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare le norme concernenti il medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. Le stime della dose di radiazione assorbita devono essere calcolate secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per una determinata via di somministrazione.

Modulo 5

Se possibile, occorre fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche, che altrimenti devono essere giustificate nelle rassegne relative alla parte clinica.

2.2. **Precursori radiofarmaceutici a scopo di radio-marcatura**

Nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura, si deve tendere essenzialmente a presentare informazioni sulle possibili conseguenze della scarsa efficienza della radio-marcatura o della dissociazione in vivo del coniugato radio-marcato, cioè sui problemi degli effetti prodotti sul paziente da radionuclidi liberi. È inoltre necessario presentare le pertinenti informazioni relative ai rischi professionali, cioè l'esposizione alle radiazioni del personale ospedaliero e dell'ambiente.

Occorre, se applicabile, fornire le seguenti informazioni:

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 — definite alle precedenti lettere da a) a i) — si applicano, se applicabile, alla registrazione di precursori radiofarmaceutici.

Modulo 4

Quanto alla tossicità per somministrazione unica o per somministrazioni ripetute, salvo giustificati motivi, devono essere presentati i risultati degli studi eseguiti in conformità dei principi delle buone prassi di laboratorio di cui alle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE del Consiglio.

In questo caso specifico non sono ritenuti utili gli studi di mutagenicità sul radionuclide.

Vanno presentate le informazioni concernenti la tossicità chimica e la disposizione del pertinente nuclide «freddo».

Modulo 5

Le informazioni cliniche derivanti da studi clinici relativi al precursore stesso non sono considerate significative nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura.

Vanno tuttavia presentate eventuali informazioni che dimostrino l'utilità clinica dei precursori radiofarmaceutici se collegati alle pertinenti molecole portanti.

3. MEDICINALI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione dei moduli 3 e 4 ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 1, n. 5.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 15 nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

a) Terminologia

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere

conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato membro.

b) Controllo delle materie prime

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato comprese i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinali finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della

sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Modulo 4

Le disposizioni del modulo 4 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, con le seguenti precisazioni.

Ogni informazione mancante va giustificata: p. es. occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

4. MEDICINALI A BASE DI ERBE

Nel caso di domande per i medicinali a base di erbe occorre presentare un dossier completo, nel quale devono essere incluse le seguenti precisazioni.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3, compresa la rispondenza alla/e monografia/e della Farmacopea europea, si applicano all'autorizzazione dei medicinali a base di erbe. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali a base di erbe:

(1) Sostanze e preparati a base di erbe

Ai fini del presente allegato, i termini «sostanze e preparati a base di erbe» sono equivalenti ai termini «farmaci a base di erbe» definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della sostanza a base di erbe, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparato a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione del preparato a base di erbe, la quota di sostanza a base di erbe nel preparato, il/i solvente/i di

estrazione, gli altri nomi (sinonimi riportati in altre farmacopee) e il codice di laboratorio.

Per documentare la sezione sulla struttura della/e sostanze od eventualmente del/i preparato/i erbaceo/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa), nonché di altro/i componente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione/raccolta e alle prove della sostanza a base di erbe, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante del preparato a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione e alle prove del preparato a base di erbe, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato la produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine della pianta medicinale e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione del preparato a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato il processo di fabbricazione del preparato a base di erbe, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione.

Quanto allo sviluppo del processo di fabbricazione, ove possibile occorre fornire un breve riassunto dello sviluppo della/e sostanza/e e del/i preparato/i a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri della sostanza a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica,

macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri del preparato a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specificazioni della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alle analisi dei lotti, occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi dei lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle per le sostanze della farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la motivazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sulle norme o materie di riferimento utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe.

Se la sostanza o il medicinale a base di erbe è oggetto di una monografia, il richiedente può domandare un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali.

(2) Medicinali a base di erbe

Quanto allo sviluppo della formula, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto, e il medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

5. MEDICINALI ORFANI

— Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile applicare le disposizioni generali di cui alla parte II, modulo 6 (circostanze eccezionali). Il richiedente spiegherà poi nei riassunti clinici e non le ragioni per cui non è possibile fornire informazioni complete e spiegherà l'equilibrio tra rischi e vantaggi del medicinale orfano interessato.

— Se il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano si appella ai requisiti di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a, punto ii e alla parte II, paragrafo 1 del presente allegato (impiego medico ben noto) l'uso sistematico e documentato della sostanza interessata può riferirsi — a titolo derogatorio — all'uso di tale sostanza ai sensi di quanto disposto dall'articolo 5 della presente direttiva.

PARTE IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

1. INTRODUZIONE

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per terapie avanzate, di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007, devono attenersi ai requisiti di formato (moduli 1, 2, 3, 4 e 5) contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i requisiti tecnici relativi ai moduli 3, 4 e 5 per i medicinali di origine biologica, descritti nella parte I del presente allegato. I requisiti specifici per i medicinali per terapie avanzate di cui alle sezioni 3, 4 e 5 della presente parte illustrano le modalità di applicazione dei requisiti della parte I a tali medicinali. Inoltre, se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

Data la natura specifica dei medicinali per terapie avanzate, può essere applicato un approccio basato sul rischio per determinare il volume dei dati sulla qualità e dei dati non clinici e clinici da includere nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, conformemente agli orientamenti scientifici relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali di cui al punto 4 dell'introduzione dal titolo «Introduzione e principi generali».

L'analisi dei rischi può riguardare l'intero sviluppo. I fattori di rischio che possono essere considerati comprendono: l'origine delle cellule (autologhe, allogeniche, xenogeniche), la capacità di proliferare e/o differenziarsi e indurre una risposta immunitaria, il livello di manipolazione cellulare, la combinazione delle cellule con molecole bioattive o materiali strutturali, la natura dei medicinali di terapia genica, la capacità di replicazione dei virus o microrganismi per uso in vivo, il livello di integrazione delle sequenze di acidi nucleici o dei geni nel genoma, la funzionalità a lungo termine, il rischio di oncogenicità e le modalità di somministrazione o uso.

Nell'analisi dei rischi è possibile considerare anche, ove pertinenti e disponibili, i dati non clinici e clinici e l'esperienza con altri medicinali correlati per terapie avanzate.

Qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato deve essere scientificamente giustificato nel modulo 2 del dossier di domanda. L'analisi dei rischi sopra descritta, ove applicata, deve inoltre essere inclusa e descritta nel modulo 2. In tal caso, vanno esaminate la metodologia seguita, la natura dei rischi identificati e le implicazioni dell'approccio basato sul rischio per il programma di sviluppo e valutazione; occorre descrivere anche qualsiasi scostamento dai requisiti del presente allegato derivante dall'analisi dei rischi.

2. DEFINIZIONI

Ai fini del presente allegato, oltre alle definizioni di cui al regolamento (CE) n. 1394/2007, si applicano le definizioni di cui alle sezioni 2.1 e 2.2.

2.1. **Medicinale di terapia genica**

Per medicinale di terapia genica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

a) contiene una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;

b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

I medicinali di terapia genica non comprendono i vaccini contro le malattie infettive.

2.2. **Medicinale di terapia cellulare somatica**

Per medicinale di terapia cellulare somatica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono

destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;

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

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

3. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 3

3.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

È necessario fornire una descrizione del sistema di tracciabilità che il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio intende istituire e gestire al fine di garantire la tracciabilità del singolo prodotto, delle materie prime e dei materiali sussidiari in esso contenuti, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule o i tessuti, attraverso le fasi di approvvigionamento, fabbricazione, imballaggio, magazzinaggio, trasporto, fino alla consegna all'ospedale, all'istituto o all'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato.

Il sistema di tracciabilità deve essere complementare e compatibile con le prescrizioni di cui alla direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio([16]), relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche, e alla direttiva 2002/98/CE, relativamente alle cellule ematiche di origine umana.

3.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

3.2.1. *Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime*

3.2.1.1. Medicinale di terapia genica contenente una o più sequenze di acido nucleico ricombinante oppure uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati

Il medicinale finito consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati formulati nel loro contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito

[16] GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48.

può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

La sostanza attiva consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati.

3.2.1.2. Medicinale di terapia genica contenente cellule geneticamente modificate

Il medicinale finito consiste di cellule geneticamente modificate formulate nel contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

La sostanza attiva consiste di cellule geneticamente modificate da uno dei prodotti precedentemente descritti alla sezione 3.2.1.1.

3.2.1.3. Nel caso di prodotti che consistono di virus o vettori virali, le materie prime devono essere i componenti da cui è ottenuto il vettore virale, cioè il virus primario/la semenza del vettore virale o i plasmidi usati per la transfezione delle cellule di packaging, e la banca cellulare primaria (master cell bank) della linea cellulare di packaging.

3.2.1.4. Nel caso di prodotti che consistono di plasmidi, vettori non virali e microrganismi geneticamente modificati diversi dai virus o dai vettori virali, le materie prime devono essere i componenti usati per generare la cellula produttrice (il plasmide), i batteri ospite e la banca cellulare primaria delle cellule microbiche ricombinanti.

3.2.1.5. Nel caso di cellule geneticamente modificate, le materie prime devono essere i componenti usati per ottenere le cellule geneticamente modificate, cioè le materie prime per la produzione del vettore, il vettore e le cellule animali o umane. I principi delle buone prassi di fabbricazione si applicano dal sistema di banca cellulare usato per produrre il vettore in poi.

3.2.2. *Requisiti specifici*

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

a) Occorre presentare informazioni concernenti tutte le materie prime usate per la fabbricazione della sostanza attiva, compresi i prodotti necessari alla modificazione genetica delle cellule umane o animali nonché, se del caso, alla successiva coltura e conservazione delle cellule geneticamente modificate, prendendo in considerazione la possibile assenza di fasi di purificazione.

b) Per i prodotti contenenti un microrganismo o un virus è necessario fornire dati relativi alla modificazione genetica, all'analisi di sequenza, all'attenuazione della virulenza, al tropismo per tipi specifici di cellule e tessuti, alla dipendenza del microrganismo o del virus dal ciclo cellulare, alla patogenicità e alle caratteristiche del ceppo parentale.

c) Nelle sezioni pertinenti del dossier vanno descritte le impurità relative al processo e quelle relative al prodotto, in particolare i contaminanti virali competenti per la replicazione (*Replication Competent Virus*) se il vettore è destinato a essere non competente per la replicazione.

d) Si deve assicurare la quantificazione delle differenti forme di plasmidi durante tutta la durata di validità del prodotto.

e) Per le cellule geneticamente modificate, occorre effettuare prove per verificare le caratteristiche delle cellule precedentemente e successivamente alla modificazione genetica nonché prima e dopo ogni successiva procedura di congelamento o conservazione.

Per le cellule geneticamente modificate, oltre ai requisiti specifici per i medicinali di terapia genica, si applicano i requisiti qualitativi per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale (cfr. sezione 3.3).

3.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

3.3.1. *Introduzione: prodotto finito, sostanza attiva e materie prime*

Il medicinale finito consiste della sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario per l'uso medico previsto e nella sua combinazione finale per i medicinali per terapie avanzate combinate.

La sostanza attiva è composta di cellule e/o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tessutale.

Sostanze supplementari (ad esempio supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole e/o altri componenti) combinate con le cellule manipolate di cui formano parte integrante si considerano materie prime, anche se non di origine biologica.

I materiali usati nella fabbricazione della sostanza attiva (ad esempio terreni di coltura, fattori di crescita) non destinati a costituire parte della medesima sono considerati materiali sussidiari.

3.3.2. *Requisiti specifici*

Oltre ai requisiti di cui alle sezioni 3.2.1 e 3.2.2 della parte I del presente allegato, si applicano i seguenti requisiti.

3.3.2.1. Materie prime

a) Vanno fornite informazioni sintetiche relative alla donazione, all'approvvigionamento e al controllo, conformemente alla direttiva 2004/23/CE, delle cellule e dei tessuti umani impiegati come materie prime. Nel caso dell'impiego di tessuti o cellule malati (ad esempio tessuti tumorali) come materie prime, ne va giustificato l'uso.

b) Se si riuniscono popolazioni di cellule allogeniche, occorre descrivere le strategie di pooling e le misure per garantire la tracciabilità.

c) La potenziale variabilità introdotta tramite le cellule e i tessuti umani o animali va esaminata nel quadro della convalida del processo di fabbricazione, della caratterizzazione della sostanza attiva e del prodotto finito, dello sviluppo dei dosaggi, della definizione delle specifiche e della stabilità.

d) Per i prodotti cellulari xenogenici, vanno fornite informazioni sull'origine degli animali (tra cui provenienza geografica, tipo di allevamento ed età), sui criteri specifici di accettabilità, sulle misure atte a prevenire e monitorare le infezioni negli animali fonte/donatori, sulle prove condotte sugli animali per verificare la presenza di agenti infettivi, compresi i microrganismi e i virus trasmessi verticalmente, nonché le prove dell'adeguatezza delle strutture riservate agli animali.

e) Per i prodotti cellulari derivati da animali geneticamente modificati, vanno descritte le specifiche caratteristiche delle cellule relative alla modificazione genetica. Va fornita una descrizione dettagliata del metodo di creazione e di caratterizzazione dell'animale transgenico.

f) Per la modificazione genetica delle cellule, si applicano i requisiti tecnici di cui alla sezione 3.2.

g) Occorre descrivere e giustificare il protocollo delle prove effettuate su ogni altra sostanza supplementare (supporti, matrici, dispositivi, biomateriali, biomolecole o altri componenti) che viene associata a cellule prodotte dall'ingegneria cellulare di cui costituisce parte integrante.

h) Per supporti, matrici e dispositivi che rientrano nella definizione di dispositivo medico o di dispositivo medico impiantabile attivo, vanno

fornite le informazioni di cui alla sezione 3.4 per la valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate.

3.3.2.2. Processo di fabbricazione

a) Il processo di fabbricazione deve essere convalidato per garantire la corrispondenza dei lotti e dei processi, l'integrità funzionale delle cellule durante la fabbricazione e il trasporto, fino al momento dell'applicazione o della somministrazione, nonché il corretto stato di differenziazione.

b) Se la coltura delle cellule avviene direttamente in o su una matrice, un supporto o un dispositivo, vanno fornite informazioni sulla convalida del processo di coltura cellulare per quanto concerne la crescita cellulare, la funzione e l'integrità dell'associazione.

3.3.2.3. Strategia di controllo e caratterizzazione

a) Vanno comunicate le informazioni relative alla caratterizzazione della popolazione cellulare o della miscela cellulare in termini di identità, purezza (ad esempio la presenza di agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), vitalità, potenza, cariologia, tumorigenicità e adeguatezza per l'uso medicinale previsto. Occorre dimostrare la stabilità genetica delle cellule.

b) Si forniscono informazioni qualitative e, ove possibile, quantitative relative alle impurità legate al prodotto e al processo nonché relative a qualsiasi materiale in grado di dar luogo a prodotti di degradazione. Il livello di impurità determinato va giustificato.

c) Se determinate prove ai fini del rilascio non possono essere effettuate sulla sostanza attiva o sul prodotto finito ma soltanto sugli intermedi principali e/o come controlli in corso di fabbricazione, vanno indicate le relative giustificazioni.

d) Se sono presenti molecole biologicamente attive (quali fattori di crescita, citochine) come componenti del prodotto cellulare, vanno caratterizzati l'impatto e l'interazione che esse hanno con altri componenti della sostanza attiva.

e) Se una struttura tridimensionale è parte della funzione prevista, lo stato di differenziazione, l'organizzazione strutturale e funzionale delle cellule e, se del caso, la matrice extracellulare generata rientrano nella caratterizzazione di tali prodotti cellulari. Ove necessario, studi non clinici completano la caratterizzazione fisico-chimica.

3.3.2.4. Eccipienti

Per gli eccipienti impiegati nei medicinali a base di cellule o tessuti (ad esempio i componenti del terreno di trasporto), si applicano i requisiti per i nuovi eccipienti di cui alla parte I del presente allegato, a meno che non esistano dati relativi alle interazioni tra le cellule o i tessuti e gli eccipienti.

3.3.2.5. Studi di sviluppo del prodotto

La descrizione del programma di sviluppo del prodotto deve comprendere la scelta dei materiali e dei processi. In particolare, va analizzata l'integrità della popolazione cellulare nella formulazione finale.

3.3.2.6. Materiali di riferimento

Uno standard di riferimento, attinente e specifico per la sostanza attiva e/o il prodotto finito, va documentato e caratterizzato.

3.4. Prescrizioni specifiche per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi

3.4.1. *Medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi medici, biomateriali, supporti o matrici di cui all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1394/2007*

Va fornita una descrizione delle caratteristiche fisiche e dell'azione esplicata dal prodotto e una descrizione dei metodi di progettazione del prodotto.

Vanno descritte l'interazione e la compatibilità tra geni, cellule e/o tessuti e i componenti strutturali.

3.4.2. *Medicinali per terapie avanzate combinate di cui all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007*

Per la parte cellulare o tessutale del medicinale per terapie avanzate combinate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale di cui alla sezione 3.3; in caso di cellule geneticamente modificate si applicano i requisiti specifici previsti per i medicinali di terapia genica di cui alla sezione 3.2.

Il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo può costituire parte integrante della sostanza attiva. Se il dispositivo medico o il dispositivo medico impiantabile attivo è associato alle cellule al momento della fabbricazione, dell'applicazione o della somministrazione del prodotto finito, esso si considera parte integrante del prodotto finito.

Vanno fornite informazioni relative al dispositivo medico o al dispositivo medico impiantabile attivo (il quale costituisce parte integrante della sostanza

attiva o del prodotto finito) pertinenti ai fini della valutazione del medicinale per terapie avanzate combinate. Tali informazioni comprendono quanto segue:

a) informazioni sulla scelta e sulla funzione prevista del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile nonché una dimostrazione della compatibilità del dispositivo con altri componenti del prodotto;

b) prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico ai requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE del Consiglio([17]) oppure prove della conformità della parte costituita dal dispositivo medico impiantabile attivo ai requisiti essenziali di cui all'allegato 1 della direttiva 90/385/CEE del Consiglio([18]);

c) se del caso, prove della conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile ai requisiti relativi all'EST/ESB di cui alla direttiva 2003/32/CE della Commissione([19]);

d) se disponibili, i risultati di qualsiasi valutazione della parte costituita dal dispositivo medico o dal dispositivo medico impiantabile attivo effettuata da un organismo notificato conformemente alla direttiva 93/42/CEE o alla direttiva 90/385/CEE.

L'organismo notificato che ha effettuato la valutazione di cui alla lettera d) della presente sezione presenta, su richiesta dell'autorità competente che valuta la domanda, le informazioni relative ai risultati della valutazione a norma della direttiva 93/42/CEE o della direttiva 90/385/CEE. Con ciò si intendono tra l'altro le informazioni e i documenti contenuti nella domanda di valutazione della conformità in questione, se necessari ai fini della valutazione complessiva del medicinale per terapie avanzate combinate.

4. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 4

4.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

I requisiti di cui alla parte I, modulo 4 del presente allegato relativi alle prove farmacologiche e tossicologiche dei medicinali possono non essere sempre appropriati a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei medicinali per terapie avanzate. I requisiti tecnici di cui alle sezioni 4.1, 4.2 e 4.3 indicano le modalità di applicazione dei requisiti di cui alla parte I del presente allegato ai medicinali per terapie avanzate. Se del caso e considerando le specificità dei medicinali per terapie avanzate, si sono introdotti requisiti supplementari.

[17] GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1.
[18] GU L 189 del 20.7.1990, pag. 17.
[19] GU L 105 del 26.4.2003, pag. 18.

La motivazione dello sviluppo non clinico e i criteri applicati per la scelta delle specie e dei modelli pertinenti (in vitro o in vivo) vanno presentati e giustificati nella rassegna non clinica. I modelli animali scelti possono comprendere animali immunodeficienti, knockout, umanizzati o transgenici. Va preso in considerazione l'impiego di modelli omologhi (ad esempio cellule di topo analizzate nello stesso) o modelli che mimano una malattia, in particolare per gli studi di immunogenicità e immunotossicità.

Oltre all'ottemperanza ai requisiti di cui alla parte I, vanno garantiti la sicurezza, l'idoneità e la biocompatibilità di tutti i componenti strutturali (quali matrici, supporti e dispositivi) e di ogni sostanza supplementare (quali prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali e sostanze chimiche) presenti nel prodotto finito. Si devono tenere in considerazione le relative proprietà fisiche, meccaniche, chimiche e biologiche.

4.2. **Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica**

Al fine di definire le dimensioni e la tipologia degli studi non clinici necessari a determinare il livello appropriato dei dati sulla sicurezza non clinica, si deve tenere conto della progettazione e del tipo di medicinale di terapia genica.

4.2.1. *Farmacologia*

a) Vanno condotti studi in vitro o in vivo delle azioni connesse all'uso terapeutico proposto (studi farmacodinamici della prova del concetto, vale a dire della «proof of concept») impiegando modelli nelle specie animali appropriate al fine di dimostrare che la sequenza di acido nucleico raggiunge l'obiettivo designato (cellule o organo bersaglio) ed espleta la funzione prevista (livello di espressione e attività funzionale). Negli studi clinici si indicano la durata della funzione della sequenza di acido nucleico e il regime posologico proposto.

b) Selettività del bersaglio: quando un medicinale di terapia genica è destinato ad avere una funzionalità selettiva o limitata al bersaglio, vanno condotti studi volti a confermare la specificità e la durata della funzionalità e dell'attività nei tessuti e nelle cellule bersaglio.

4.2.2. *Farmacocinetica*

a) Gli studi di biodistribuzione comprendono ricerche sulla persistenza, sulla clearance e sulla mobilizzazione. Gli studi di biodistribuzione valutano inoltre il rischio di trasmissione nella linea germinale.

b) Si effettuano studi sulla disseminazione e sul rischio di trasmissione a terzi nell'ambito della valutazione del rischio ambientale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

4.2.3. *Tossicologia*

a) Si valuta la tossicità del medicinale di terapia genica come prodotto finito. Inoltre, a seconda della tipologia di prodotto, va considerata la possibilità di effettuare singole prove sulla sostanza attiva e sugli eccipienti; va valutato l'effetto in vivo di prodotti legati a una sequenza espressa di acido nucleico non destinati alla funzione fisiologica.

b) Gli studi sulla tossicità per somministrazione unica possono essere combinati a studi farmacocinetici e farmacologici di sicurezza, ad esempio per valutare la persistenza.

c) Si effettuano studi di tossicità per somministrazione ripetuta se si prevede una somministrazione multipla all'uomo. La modalità e il programma di somministrazione devono riflettere precisamente il dosaggio clinico previsto. Nei casi in cui la somministrazione unica può portare a una funzionalità prolungata della sequenza di acido nucleico nell'uomo, va presa in considerazione la possibilità di effettuare studi di tossicità ripetuta. La durata degli studi può essere maggiore rispetto a normali studi di tossicità, a seconda della persistenza del medicinale di terapia genica e dei potenziali rischi previsti. Va fornita una giustificazione della durata dello studio.

d) Si effettuano studi sulla genotossicità. Tuttavia, normali studi di genotossicità devono essere condotti solo se necessari per valutare un'impurità specifica o un componente del sistema di trasmissione.

e) Si effettuano studi di cancerogenicità. Non sono richiesti normali studi di cancerogenicità nei roditori per tutto l'arco della vita. Tuttavia, a seconda del tipo di prodotto, si valuta il potenziale tumorigenico con adeguati modelli in vitro/in vivo.

f) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Si effettuano studi relativi agli effetti sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva in generale. Si conducono studi di tossicità embrio-fetale e perinatale e studi sulla trasmissione nella linea germinale, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

g) Ulteriori studi di tossicità

— Studi di integrazione: si effettuano studi di integrazione per ogni medicinale di terapia genica a meno che non esista una giustificazione scientifica per l'esclusione di tali studi, ad esempio se le sequenze di acido nucleico non entrano nel nucleo cellulare. Quanto ai medicinali di terapia genica per i quali non si prevede una capacità di integrazione, si

effettuano studi di integrazione se i dati relativi alla biodistribuzione indicano un rischio di trasmissione nella linea germinale.

— Immunogenicità e immunotossicità: si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.

4.3. Requisiti specifici per medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tessutale

4.3.1. *Farmacologia*

a) Gli studi farmacologici primari sono finalizzati a documentare la proof of concept. Si effettuano studi sull'interazione dei prodotti cellulari con il tessuto circostante.

b) Si determina la quantità di prodotto necessaria a ottenere l'effetto desiderato/la dose efficace nonché, a seconda del tipo di prodotto, la frequenza di somministrazione.

c) Si effettuano studi farmacologici secondari al fine di valutare potenziali effetti fisiologici non collegati all'effetto terapeutico desiderato del medicinale di terapia cellulare somatica, del prodotto di ingegneria tessutale oppure delle sostanze supplementari, poiché potrebbe verificarsi la secrezione di molecole biologicamente attive diverse dalle proteine di interesse o queste ultime potrebbero avere siti bersaglio indesiderati.

4.3.2. *Farmacocinetica*

a) Non sono richiesti studi farmacocinetici convenzionali per analizzare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. Tuttavia, vanno analizzati parametri quali vitalità, sopravvivenza, distribuzione, crescita, differenziazione e migrazione, salvo in casi debitamente giustificati nella domanda in base al tipo di prodotto in questione.

b) Per i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tessutale che producono biomolecole attive a livello sistemico, si effettuano studi di distribuzione, durata e livello di espressione di tali molecole.

4.3.3. *Tossicologia*

a) Occorre valutare la tossicità del prodotto finito. Va presa in considerazione la possibilità di effettuare singole prove sulle sostanze attive, sugli eccipienti, sulle sostanze supplementari e su tutte le impurità correlate al processo.

b) La durata delle osservazioni può essere maggiore rispetto ai normali studi di tossicità e deve prendere in considerazione la durata di vita attesa del medicinale insieme al suo profilo farmacodinamico e farmacocinetico. Va fornita una giustificazione della durata delle osservazioni.

c) Non sono richiesti studi convenzionali di cancerogenicità e genotossicità, salvo per quanto riguarda il potenziale tumorigenico del prodotto.

d) Si effettuano studi sui potenziali effetti immunogenici e immunotossici.

e) Nel caso di prodotti cellulari contenenti cellule animali, si valutano le specifiche questioni di sicurezza a essi associate, quali la trasmissione di agenti patogeni xenogenici all'uomo.

5. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 5

5.1. **Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate**

5.1.1. I requisiti specifici indicati nella presente sezione della parte IV rappresentano requisiti supplementari a quelli stabiliti nel modulo 5 della parte I del presente allegato.

5.1.2. Se l'impiego clinico di medicinali per terapie avanzate richiede una terapia concomitante specifica e procedure chirurgiche, va studiata e descritta la procedura terapeutica nel suo complesso. Vanno fornite informazioni relative alla standardizzazione e all'ottimizzazione di tali procedure durante lo sviluppo clinico.

Se i dispositivi medici usati durante le procedure chirurgiche per l'applicazione, l'impianto o la somministrazione del medicinale per terapie avanzate possono avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza del prodotto per terapie avanzate, vanno fornite informazioni relative a tali dispositivi.

Si definiscono le competenze specifiche necessarie a effettuare l'applicazione, l'impianto, la somministrazione o le attività di follow-up. Se necessario, si fornisce il piano di formazione degli operatori sanitari in merito alle procedure d'uso, applicazione, impianto o somministrazione di tali prodotti.

5.1.3. Poiché, a causa della natura dei medicinali per terapie avanzate, il loro processo di fabbricazione può cambiare durante lo sviluppo clinico, può essere necessario effettuare studi supplementari per dimostrare la comparabilità.

5.1.4. Durante lo sviluppo clinico, si valutano i rischi emersi derivati da potenziali agenti infettivi o dall'uso di materiale di origine animale nonché i provvedimenti presi per ridurre tali rischi.

5.1.5. Studi di determinazione dei dosaggi definiscono il dosaggio e il programma di impiego.

5.1.6. L'efficacia delle indicazioni proposte va supportata da risultati pertinenti di studi clinici su end point clinicamente significativi rispetto all'impiego previsto. In determinate condizioni cliniche, possono essere richieste prove dell'efficacia a lungo termine. Si indica la strategia applicata per la valutazione dell'efficacia a lungo termine.

5.1.7. Il piano di gestione del rischio deve comprendere una strategia per garantire un follow-up a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia.

5.1.8. Per i medicinali per terapie avanzate combinate, gli studi di efficacia e sicurezza sono progettati e realizzati considerando il prodotto combinato nel suo complesso.

5.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

5.2.1. *Studi di farmacocinetica nell'uomo*

Gli studi di farmacocinetica nell'uomo comprendono i seguenti aspetti:

a) studi di disseminazione per valutare l'escrezione dei medicinali di terapia genica;

b) studi di biodistribuzione;

c) studi farmacocinetici del medicinale e delle frazioni di espressione genica (ad esempio proteine espresse o firme genomiche).

5.2.2. *Studi di farmacodinamica nell'uomo*

Gli studi di farmacodinamica nell'uomo valutano l'espressione e la funzione della sequenza di acido nucleico successivamente alla somministrazione del medicinale di terapia genica.

5.2.3. *Studi sulla sicurezza*

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

a) la comparsa del vettore competente per la replicazione;

b) la comparsa di nuovi ceppi;

c) la ricombinazione delle sequenze genomiche esistenti;

d) la proliferazione neoplastica dovuta a mutagenicità inserzionale.

5.3. Requisiti specifici per i medicinali di terapia cellulare somatica

5.3.1. *Medicinali di terapia cellulare somatica in cui la modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite*

Per i medicinali di terapia cellulare somatica la cui modalità d'azione è basata sulla produzione di una o più biomolecole attive definite, ove possibile si esamina il profilo farmacocinetico (in particolare la distribuzione, la durata e il livello di espressione) di tali molecole.

5.3.2. *Biodistribuzione, persistenza e attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica*

La biodistribuzione, la persistenza e l'attecchimento a lungo termine dei componenti del medicinale di terapia cellulare somatica vanno presi in considerazione durante lo sviluppo clinico.

5.3.3. *Studi sulla sicurezza*

Gli studi sulla sicurezza comprendono i seguenti aspetti:

a) la distribuzione e l'attecchimento successivi alla somministrazione;

b) l'attecchimento ectopico;

c) la trasformazione oncogenica e la fedeltà delle linee cellulari/tessutali.

5.4. Requisiti specifici per i prodotti di ingegneria tessutale

5.4.1. *Studi farmacocinetici*

Qualora studi farmacocinetici convenzionali non siano pertinenti per i prodotti di ingegneria tessutale, durante lo sviluppo clinico si valutano la biodistribuzione, la persistenza e la degradazione dei componenti dei prodotti di ingegneria tessutale.

5.4.2. *Studi farmacodinamici*

Gli studi farmacodinamici sono progettati e concepiti appositamente in funzione delle specificità dei prodotti di ingegneria tessutale. Vanno

documentate la proof of concept e la cinetica del prodotto per ottenere la rigenerazione, la riparazione o la sostituzione previste. Vanno presi in considerazione adeguati marcatori farmacodinamici, relativi alle funzioni e alla struttura previste.

5.4.3. *Studi sulla sicurezza*

Si applica la sezione 5.3.3.

ALLEGATO III

CONDIZIONI PER LA QUALIFICAZIONE DI UNA PERSONA QUALIFICATA

1. La persona qualificata deve essere in possesso di un diploma universitario in una o più delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.

2. La persona qualificata deve aver acquisito un'esperienza pratica a tempo pieno, per almeno due anni, presso una o più imprese che sono fabbricanti autorizzati, acquisendo conoscenze sufficienti in materia di fabbricazione, prove, catene di approvvigionamento, buone prassi di fabbricazione e sistemi di qualità farmaceutica, nonché di processi normativi e contenuto dei fascicoli per garantire la qualità dei medicinali.

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

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

   Qualora in uno Stato membro coesistano due cicli di formazione universitaria o due cicli di formazione riconosciuti equivalenti dal suddetto Stato membro, uno dei quali della durata di quattro anni e l'altro di tre, si considera che il ciclo di formazione di tre anni che si conclude con un diploma, certificato o altro titolo attestante un ciclo di formazione universitaria o riconosciuto equivalente risponde al requisito di durata di cui al secondo comma purché i diplomi, certificati o altri titoli attestanti i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato membro.

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

(a) fisica sperimentale,

(b) chimica generale ed inorganica,

(c) chimica organica,

(d) chimica analitica,

(e) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,

(f) biochimica generale ed applicata (medica),

(g) fisiologia,

(h) microbiologia,

(i) farmacologia,

(j) tecnologia farmaceutica,

(k) tossicologia,

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

L'insegnamento in queste materie deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire alla persona di adempiere gli obblighi di cui all'articolo 153.

Qualora alcuni diplomi, certificati o altri titoli di cui al primo comma non soddisfino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro devono garantire che la persona interessata dimostri di possedere conoscenze adeguate nelle varie materie.

4. La persona qualificata deve avere acquisito un'esperienza pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive e nelle prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, presso una o più imprese o uno o più soggetti senza scopo di lucro che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali.

5. Una persona che, al momento dell'applicazione della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio[20], esercita in uno Stato membro le attività della persona di cui all'articolo 152 senza rispettare le disposizioni del presente allegato è qualificata per continuare ad esercitare tali attività nell'Unione.

6. Il titolare di un diploma, certificato o altro titolo che attesti un ciclo di formazione universitaria, o un ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato, in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 48, in conformità della legislazione di detto Stato membro, può, qualora abbia cominciato il ciclo di formazione prima del 21 maggio 1975, essere ritenuto qualificato a svolgere in tale Stato membro i compiti della persona di cui all'articolo 152 purché abbia precedentemente esercitato per almeno due anni prima del 21 maggio 1985 dopo la notifica della presente direttiva le seguenti attività presso una o più imprese o uno o più soggetti senza scopo di lucro che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione: controllo della produzione o analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive e prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 152.

[20] Seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13). La direttiva non è più in vigore.

ALLEGATO IV

INFORMAZIONI DI ETICHETTATURA

Il confezionamento secondario o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali deve recare le informazioni seguenti:

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

(b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica o, in funzione della forma di somministrazione, per un dato volume o peso, riportata impiegando le denominazioni comuni;

(c) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume o numero di dosi del medicinale;

(d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi negli orientamenti dettagliati pubblicati a norma dell'articolo 68;

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

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

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

(h) la data di scadenza in forma chiara (mese/anno);

(i) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

(j) precauzioni specifiche per lo smaltimento dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivati dai medicinali, se del caso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

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

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

(m) il numero del lotto di fabbricazione;

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

(o) per i medicinali diversi dai radiofarmaci di cui all'articolo 67, paragrafo 1, le caratteristiche di sicurezza che consentano ai distributori all'ingrosso e alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico di:

(i) verificare l'autenticità del medicinale, e

(ii) identificare le singole confezioni,

- nonché un dispositivo che consenta di verificare se il confezionamento secondario sia stato manomesso.

ALLEGATO V

CONTENUTO DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

(1) denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

(2) composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica;

(3) forma farmaceutica;

(4) informazioni cliniche:

- (a) indicazioni terapeutiche,
- (b) posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,
- (c) controindicazioni,
- (d) avvertenze speciali e precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, eventuali precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente,
- (e) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione,
- (f) uso in caso di gravidanza e di allattamento,
- (g) effetti sulla capacità di guidare e usare macchine,
- (h) effetti indesiderati,
- (i) sovradosaggio (sintomi, procedure di emergenza, antidoti);

(5) proprietà farmacologiche:

- (a) proprietà farmacodinamiche,
- (b) proprietà farmacocinetiche,
- (c) dati non clinici di sicurezza;

(6) informazioni farmaceutiche:

- (a) elenco degli eccipienti,
- (b) incompatibilità principali,
- (c) periodo di validità, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o la prima apertura del confezionamento primario,
- (d) precauzioni speciali di conservazione,
- (e) natura e contenuto del contenitore,
- (f) precauzioni speciali da prendere per lo smaltimento del medicinale utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale, se del caso. Nel caso dei medicinali antimicrobici, oltre alle precauzioni, l'avvertenza che lo smaltimento inadeguato del medicinale contribuisce alla resistenza antimicrobica;

(7) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

(8) numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

(9) data della prima autorizzazione all'immissione in commercio o del rinnovo dell'autorizzazione;

(10) data di revisione del testo;

(11) per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione;

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

Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui agli articoli da 9 a 12 e le successive variazioni, non è necessario includere quelle parti del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a forme farmaceutiche ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio di un medicinale generico o biosimilare.

ALLEGATO VI

CONTENUTO DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Il foglietto illustrativo deve contenere, nell'ordine indicato in appresso, le informazioni seguenti:

(1) per l'identificazione del medicinale:

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

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

(2) le indicazioni terapeutiche;

(3) un elenco delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

  (a) controindicazioni;

  (b) appropriate precauzioni d'uso;

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

  (d) avvertenze speciali;

(4) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e in particolare:

  (a) posologia;

  (b) modo e, se necessario, via di somministrazione;

  (c) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve essere somministrato;

  - e all'occorrenza, in funzione della natura del medicinale:

  (d) durata del trattamento, se deve essere limitata;

  (e) azioni da compiere in caso di sovradosaggio (ad esempio sintomi, procedure di emergenza);

  (f) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi;

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

  (h) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista, a seconda dei casi, per ottenere chiarimenti sull'uso del prodotto;

(5) una descrizione delle reazioni avverse che si possono verificare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se necessario, le misure da adottare in questi casi;

(6) riferimenti agli elementi seguenti:

(a) la data di scadenza figurante sull'etichetta, con un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;

(b) all'occorrenza, precauzioni particolari di conservazione da prendere;

(c) se necessario, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

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

(e) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologica, per ogni presentazione del medicinale;

(f) informazioni su dove il foglietto è disponibile in formati accessibili alle persone con disabilità;

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

(h) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

(7) la data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo;

(8) per gli antimicrobici, l'avvertenza che l'uso e lo smaltimento scorretti del medicinale contribuiscono alla resistenza antimicrobica.

L'elenco di cui al punto 3):

a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne in stato di gravidanza o che allattano, anziani, persone in determinate condizioni patologiche e persone con disabilità);

b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare macchinari;

c) contiene un elenco degli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono inclusi negli orientamenti dettagliati di cui all'articolo 77.

ALLEGATO VII

AMBITI DEI QUADRI ADATTATI DI CUI ALL'ARTICOLO 28

Medicinali per terapia fagica, nei casi in cui il medicinale presenta una composizione variabile in funzione del contesto clinico specifico.

ALLEGATO VIII

TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	Presente direttiva
Articolo 2, paragrafo 1		Articolo 1, paragrafi 1 e 2
Articolo 2, paragrafo 2		Articolo 1, paragrafo 4
Articolo 2, paragrafo 3		Articolo 1, paragrafo 3, e articolo 142, paragrafo 1,
Articolo 3, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 1, paragrafo 5, lettere a), b) e c)
Articolo 3, paragrafo 7		Articolo 2, paragrafi 1 e 2
Articolo 4, paragrafo 4		Articolo 1, paragrafo 10, lettera a)
Articolo 110		Articolo 1, paragrafo 7
Articolo 4, paragrafo 3		Articolo 1, paragrafo 9
Articolo 4, paragrafo 5		Articolo 1, paragrafo 8
Articolo 5, paragrafo 1		Articolo 3, paragrafo 1
Articolo 5, paragrafo 2		Articolo 3, paragrafo 2
Articolo 5, paragrafo 3		Articolo 3, paragrafo 3
Articolo 5, paragrafo 4		Articolo 3, paragrafo 4
Articolo 6, paragrafo 1		Articolo 5
Articolo 6, paragrafo 2		Articolo 16, paragrafo 1
Articolo 7		Articolo 16, paragrafo 2
Articolo 6, paragrafo 1		Articolo 5, paragrafo 1
Articolo 8, paragrafo 3		Articolo 6, paragrafo 2, e allegato I
Articolo 8, paragrafo 3, commi secondo e terzo		Articolo 6, paragrafi 3 e 4
	Articoli 7 e 8	Articolo 6, paragrafo 5

	Articolo 9	Articolo 6, paragrafo 6
Articolo 12		Articolo 7
Articolo 10, paragrafo 1, primo comma		Articolo 9, paragrafo 1
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), terza frase		Articolo 9, paragrafo 3, secondo comma
Articolo 10, paragrafo 1, terzo comma		Articolo 9, paragrafo 3
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), seconda frase		Articolo 9, paragrafo 4
Articolo 10, paragrafo 3		Articolo 10
Articolo 10, paragrafo 4		Articolo 11
Articolo 10 bis		Articolo 13
Articolo 10 quater		Articolo 14
Articolo 17, paragrafo 1, primo comma		Articolo 30
Articolo 17, paragrafo 1, secondo comma		Articolo 33, paragrafi 1 e 2, e articolo 35
Articolo 17, paragrafo 2		Articolo 33, paragrafo 3
Articolo 18		Articolo 33, paragrafo 4
Articolo 19, paragrafo 1		Articolo 29, paragrafo 1, lettere a), b) e c)
	Articolo 23, paragrafo 1	Articolo 48, paragrafi 1 e 2
	Articolo 23, paragrafo 2, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)	Articolo 48, paragrafo 3
	Articolo 23, paragrafo 2, secondo comma	Articolo 48, paragrafo 4
	Articolo 23, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 48, paragrafo 5
	Articolo 24	Articolo 48, paragrafo 6
	Articolo 28, paragrafo 1, secondo comma	Articolo 49, paragrafo 1
	Articolo 28, paragrafo 2	Articolo 49, paragrafo 2
	Articolo 28, paragrafo 3, prima frase	Articolo 49, paragrafo 3

	Articolo 29, terzo comma	Articolo 49, paragrafo 4
Articolo 20, primo comma		Articolo 8
Articolo 21		Articolo 43
Articolo 21 bis, primo comma		Articolo 44, paragrafo 1, lettere da a) a f)
Articolo 21 bis, secondo comma		Articolo 44, paragrafo 2
Articolo 22		Articolo 45, paragrafi 1 e 2
Articolo 26, paragrafo 1		Articolo 47, paragrafo 1, lettere a), b) e c)
Articolo 26, paragrafi 2 e 3		Articolo 47, paragrafi 2 e 3
Articolo 6, paragrafo 1 bis		Articolo 56, paragrafo 1
Articolo 23 bis, primo comma		Articolo 56, paragrafo 2
Articolo 8, paragrafo 2		Articolo 56, paragrafo 6
Articolo 23 bis, terzo comma		Articolo 56, paragrafo 9
Articolo 25		Articolo 61
Articolo 70		Articolo 50
Articolo 71, paragrafo 1		Articolo 51, paragrafo 1, lettere da a) a d)
Articolo 71, paragrafo 2		Articolo 51, paragrafo 3
Articolo 71, paragrafo 3		Articolo 51, paragrafo 4
Articolo 71, paragrafi 4 e 5		Articolo 51, paragrafi 5 e 6
Articolo 72		Articolo 52
Articolo 73		Articolo 53
Articolo 74		Articolo 54
Articolo 74 bis		Articolo 55
Articolo 11, primo comma, frase introduttiva		Articolo 62, paragrafo 1
Articolo 11, secondo comma		Articolo 62, paragrafo 2

Articolo 11, quarto comma		Articolo 62, paragrafo 3
Articolo 58		Articolo 63, paragrafo 1
Articolo 63, paragrafo 2, primo comma, prima frase		Articolo 63, paragrafo 2
Articolo 58		Articolo 63, paragrafo 4
Articolo 59, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva		Articolo 64, paragrafo 1
Articolo 59, paragrafo 1, terzo comma		Articolo 64, paragrafo 2
Articolo 59, paragrafo 3		Articolo 64, paragrafo 3
Articolo 54, frase introduttiva		Articolo 65, paragrafo 1
Articolo 54 bis		Articolo 67
Articolo 66		Articolo 68, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 67		Articolo 68, paragrafo 4
Articolo 56		Articolo 70
Articolo 56 bis		Articolo 71
Articolo 57		Articolo 72
Articolo 62		Articolo 73
Articolo 63, paragrafo 1, commi primo e secondo		Articolo 74, paragrafi 1 e 2
Articolo 63, paragrafo 2, primo comma, seconda frase		Articolo 74, paragrafo 3
Articolo 63, paragrafo 3, seconda frase		Articolo 74, paragrafo 4
Articolo 63, paragrafo 3, prima frase		Articolo 75, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 61		Articolo 76
Articolo 60		Articolo 78
Articolo 64		Articolo 79
Articolo 65		Articolo 77

Articolo 10, paragrafo 5		Articolo 81, paragrafo 2, lettera d)
Articolo 10, paragrafo 6		Articolo 85
Articolo 27		Articolo 37
Articolo 28, paragrafo 1		Articolo 34, paragrafi 1 e 2, e articolo 36, paragrafi 1 e 2
Articolo 28, paragrafo 2		Articolo 36, paragrafi 5 e 6
Articolo 28, paragrafo 3		Articolo 34, paragrafo 5
Articolo 28, paragrafi 4 e 5		Articolo 34, paragrafi 6 e 7, e articolo 36, paragrafi 6 e 8
Articolo 29, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 38, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 29, paragrafo 4, prima frase		Articolo 38, paragrafo 4
Articolo 29, paragrafo 6		Articolo 38, paragrafo 5
Articolo 30, paragrafo 1		Articolo 39
Articolo 30, paragrafo 2		Articolo 40
Articolo 32, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 41, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 32, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)		Articolo 41, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)
Articolo 32, paragrafo 4, commi secondo e terzo		Articolo 41, paragrafo 4, commi secondo e terzo
Articolo 32, paragrafo 5		Articolo 41, paragrafo 5
Articolo 33		Articolo 42
Articolo 81, terzo comma		Articolo 56, paragrafo 3, secondo comma
	Articolo 33	Articolo 59
	Articolo 35	Articolo 60
Articolo 34		Articolo 42
	Articolo 36, paragrafo 1	Articolo 86, paragrafo 1
	Articolo 36, paragrafo 2	Articolo 86, paragrafo 2

	Articolo 36, paragrafo 3	Articolo 86, paragrafo 3
	Articolo 36, paragrafo 5	Articolo 86, paragrafo 4
Articolo 22 bis, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)		Articolo 87, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 22 bis, secondo comma		Articolo 87, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 22 bis, paragrafi 2 e 3		Articolo 87, paragrafi 2 e 3
Articolo 22 ter		Articolo 88
Articolo 22 quater		Articolo 89
Articolo 23, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 90, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 23, paragrafo 4, primo comma		Articolo 90, paragrafo 4, prima frase
Articolo 23, paragrafo 4, secondo comma		Articolo 90, paragrafo 5
Articolo 23 ter, paragrafo 1		Articolo 92, paragrafo 2
Articolo 23 ter, paragrafo 2		Articolo 92, paragrafo 3, prima e seconda frase
Articolo 23 ter, paragrafo 2 bis		Articolo 92, paragrafo 4, frase introduttiva e lettere a) e b)
Articolo 35		Articolo 93
	Articolo 45, paragrafo 1	Articolo 94, paragrafo 1
	Articolo 46, paragrafo 3	Articolo 94, paragrafo 3
	Articolo 46, paragrafo 4	Articolo 94, paragrafo 4
	Articolo 46, paragrafo 5	Articolo 94, paragrafo 5
Articolo 31, paragrafo 1, primo comma		Articolo 95, paragrafo 1, primo comma, prima frase
		Articolo 95, paragrafo 1, primo comma, seconda frase
Articolo 31, paragrafo 1, commi dal secondo al quinto		Articolo 95, paragrafo 1, commi dal secondo al quinto
Articolo 31, paragrafi 2, 3 e 4		Articolo 95, paragrafi 2, 3 e 4

Articolo 101		Articolo 96
Articolo 102, primo comma, lettere da a) a e)		Articolo 97, paragrafo 1
Articolo 102, secondo comma		Articolo 97, paragrafo 2
Articolo 103		Articolo 98
Articolo 104, paragrafi 1 e 2		Articolo 99, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 104, paragrafo 3, primo comma		Articolo 99, paragrafo 4
Articolo 104, paragrafo 3, secondo comma		Articolo 99, paragrafo 5
Articolo 104, paragrafo 4		Articolo 99, paragrafo 6
Articolo 104 bis		Articolo 100
Articolo 105		Articolo 101
Articolo 106		Articolo 102, paragrafo 1, frase introduttiva, lettere da a) a c) e lettera e)
Articolo 107 terdecies		Articolo 103
Articolo 106 bis		Articolo 104
Articolo 107		Articolo 105, paragrafi da 1 a 5
Articolo 107bis, paragrafo 1, primo comma, prima frase		Articolo 106, paragrafo 1, primo comma, prima frase
Articolo 107bis, paragrafo 1, primo comma, seconda frase		Articolo 106, paragrafo 1, primo comma, terza frase
Articolo 107 bis, paragrafo 1, secondo comma		Articolo 106, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 107 bis, paragrafi da 2 a 6		Articolo 106, paragrafi da 2 a 6
Articolo 107 ter, paragrafo 1, primo comma		Articolo 107, paragrafo 1, primo comma
Articolo 107 ter, paragrafo 1, commi secondo e terzo		Articolo 107, paragrafo 2
Articolo 107 ter, paragrafi 2 e 3		Articolo 107, paragrafi 3 e 4
Articolo 107 quater		Articolo 108
Articolo 107 quinquies		Articolo 109

Articolo 107 sexies		Articolo 110
Articolo 107 septies		Articolo 111
Articolo 107 octies		Articolo 112
Articolo 107 nonies		Articolo 113
Articolo 107 decies		Articolo 114
Articolo 107 undecies		Articolo 115
Articolo 107 duodecies		Articolo 116
Articolo 107 quaterdecies		Articolo 117
Articolo 107 quindecies		Articolo 118
Articolo 107 sexdecies		Articolo 119
Articolo 107 septdecies		Articolo 120
Articolo 107 octodecies		Articolo 121
Articolo 108		Articolo 122
Articolo 108 bis		Articolo 123
Articolo 108 ter		Articolo 124
Articolo 13		Articolo 125
Articolo 14		Articolo 126
Articolo 15		Articolo 127
Articolo 39		Articolo 128
Articolo 68		Articolo 129
Articolo 69		Articolo 130
Articolo 100		Articolo 131
Articolo 124		Articolo 132
Articolo 16, paragrafi 1 e 2		Articolo 133
Articolo 16, paragrafo 3, articolo 53, 85 e 119		Articolo 133, paragrafo 3

Articolo 16 bis		Articolo 134
Articolo 16 ter		Articolo 135
Articolo 16 quater		Articolo 136
Articolo 16 quinquies		Articolo 137
Articolo 16 sexies		Articolo 138
Articolo 16 septies		Articolo 139
Articolo 16 octies		Articolo 140
Articolo 16 nonies, paragrafo 1		Articolo 141, paragrafo 1
Articolo 16 nonies, paragrafo 2		Articolo 141, paragrafo 2, commi primo e secondo
Articolo 16 nonies, paragrafo 2, quinto comma		Articolo 141, paragrafo 2, terzo comma
Articolo 16 nonies, paragrafi 3 e 4		Articolo 141, paragrafi 3 e 4
Articolo 40, paragrafo 1		Articolo 142, paragrafo 1
Articolo 40, paragrafo 2, primo comma		Articolo 142, paragrafo 2
Articolo 40, paragrafo 2, secondo comma		Articolo 142, paragrafo 3, frase introduttiva e lettera a)
Articolo 40, paragrafo 3		Articolo 142, paragrafo 4
Articolo 40, paragrafo 4		Articolo 142, paragrafo 5
Articolo 41, primo comma		Articolo 143, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere a), b) e c)
Articolo 41, secondo comma		Articolo 143, paragrafo 2
Articolo 42		Articolo 144, paragrafo 1, primo comma, e articolo 144, paragrafi 2 e 3
Articolo 43		Articolo 144, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 44		Articolo 145
Articolo 45		Articolo 146
Articolo 46		Articolo 147, paragrafi 1 e 2

Articolo 47 bis		Articolo 149
Articolo 52 ter, paragrafo 1		Articolo 150, paragrafo 1
Articolo 118 ter		Articolo 150, paragrafo 2
Articolo 52 ter, paragrafo 2		Articolo 150, paragrafo 3
Articolo 48, paragrafi 1 e 2		Articolo 151, paragrafi 1 e 2
Articolo 49, paragrafo 1		Articolo 152, paragrafo 1
Articolo 51		Articolo 153, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 52		Articolo 154
Articolo 52 bis		Articolo 157
Articolo 47, dal primo al quarto comma		Articolo 160
Articolo 47, quinto comma		Articolo 161
Articolo 127		Articolo 155
Articolo 46 bis		Articolo 156
Articolo 52 bis		Articolo 157
Articolo 46 ter, paragrafi 1, 2 e 3		Articolo 158, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 46 ter, paragrafo 4		Articolo 158, paragrafo 4
Articolo 111 ter		Articolo 159
Articolo 76		Articolo 162
Articolo 77		Articolo 163
Articolo 78		Articolo 165, paragrafo 1, seconda frase
Articolo 79		Articolo 164
Articolo 80		Articolo 166, paragrafi da 1 a 4
Articolo 81		Articolo 167
Articolo 82		Articolo 168
Articolo 83		Articolo 169

Articolo 85 bis		Articolo 170
Articolo 85 ter, paragrafo 1		Articolo 171, paragrafo 1
Articolo 85 ter, paragrafo 2, commi primo e terzo		Articolo 171, paragrafo 2
Articolo 85 ter, paragrafi 3 e 4		Articolo 171, paragrafi 3 e 4
Articolo 85 quater, paragrafi 1 e 2		Articolo 172, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 6		Articolo 172, paragrafo 3
Articolo 85 quater, paragrafo 3		Articolo 173, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 4		Articolo 174, paragrafo 1
Articolo 85 quater, paragrafo 5		Articolo 174, paragrafo 2
Articolo 85 quinquies		Articolo 174, paragrafo 3
Articolo 86		Articolo 175
Articolo 87		Articolo 176, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 88		Articolo 177
Articolo 89		Articolo 178
Articolo 90		Articolo 179
Articolo 91		Articolo 180
Articolo 92		Articolo 181
Articolo 93		Articolo 182
Articolo 94		Articolo 183
Articolo 95		Articolo 184
Articolo 96, paragrafo 1		Articolo 185, paragrafo 1
Articolo 96, paragrafo 2		Articolo 185, paragrafo 3
Articolo 97		Articolo 186
Articolo 98		Articolo 187
Articolo 111, paragrafo 1		Articolo 188, paragrafi 1, 2 e 6

Articolo 111, paragrafo 1 bis		Articolo 188, paragrafo 3, lettera a)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, primo comma		Articolo 188, paragrafo 3, lettera b)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, secondo comma, lettere a) e b)		Articolo 188, paragrafo 5, lettere b), d) e f)
Articolo 111, paragrafo 1 quater		Articolo 188, paragrafo 6
Articolo 111, paragrafo 1 quinquies		Articolo 188, paragrafo 5, lettera g)
Articolo 111, paragrafo 1 octies		Articolo 188, paragrafo 7
Articolo 111, paragrafo 1 nonies		Articolo 188, paragrafo 8
Articolo 111, paragrafo 3, primo comma		Articolo 188, paragrafo 9
Articolo 111, paragrafo 3, secondo comma		Articolo 188, paragrafo 10
Articolo 111, paragrafo 3, terzo comma		Articolo 188, paragrafo 11
Articolo 111, paragrafo 4		Articolo 188, paragrafo 12
Articolo 111, paragrafo 5, primo comma		Articolo 188, paragrafo 13
Articolo 111, paragrafo 6		Articolo 188, paragrafo 15
Articolo 111, paragrafo 7		Articolo 188, paragrafo 16
Articolo 111, paragrafo 8		Articolo 188, paragrafo 17
Articolo 111 bis, primo comma		Articolo 190, paragrafo 1
Articolo 111 bis, secondo comma		Articolo 190, paragrafo 2
Articolo 112		Articolo 191
Articolo 113		Articolo 192
Articolo 114		Articolo 193
Articolo 115		Articolo 194
Articolo 116, primo comma		Articolo 195, paragrafo 1
Articolo 116, commi secondo e terzo		Articolo 195, paragrafi 3 e 4
Articolo 118, paragrafo 1		Articolo 195, paragrafo 5

Articolo 117, paragrafo 1		Articolo 196, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere da a) a e)
Articolo 117, paragrafi 2 e 3		Articolo 196, paragrafi 2 e 3
Articolo 117 bis, paragrafi da 1 a 3		Articolo 197
Articolo 118, paragrafo 2		Articolo 198
Articolo 126		Articolo 199
Articolo 118 bis		Articolo 206
Articolo 118 quater		Articolo 201, paragrafo 2
Articolo 122		Articolo 202
Articolo 123		Articolo 203
Articolo 125		Articolo 204
Articolo 126 bis, paragrafi da 1 a 4		Articolo 205
Articolo 126 ter		Articolo 208
Articolo 127 ter		Articolo 207
Articolo 5 bis		Articolo 209, paragrafo 1
Articolo 8, paragrafo 2 bis, e paragrafo 2 ter, primo comma		Articolo 209, paragrafo 2, primo comma
Articolo 8, paragrafo 2 ter, secondo comma		Articolo 209, paragrafo 2, secondo comma
Articolo 18 bis, paragrafi 1 e 2		Articolo 209, paragrafi 3 e 4
Articolo 20, secondo comma		Articolo 209, paragrafo 5
Articolo 40, paragrafo 1 bis, primo comma		Articolo 209, paragrafo 6
Articolo 40, paragrafo 3 bis		Articolo 209, paragrafo 7
Articolo 48, paragrafo 3		Articolo 209, paragrafo 8
Articolo 104, paragrafo 3, terzo comma		Articolo 209, paragrafo 9
Articolo 127 quinquies, paragrafo 1		Articolo 209, paragrafo 10
Articolo 111 quater		Articolo 210
Articolo 8, paragrafo 2 ter		Articolo 211, paragrafo 1

Articolo 20, secondo comma		Articolo 211, paragrafo 2
Articolo 40, paragrafo 1 bis		Articolo 211, paragrafo 3
Articolo 40, paragrafo 3 bis		Articolo 211, paragrafo 4
Articolo 126 quater		Articolo 211, paragrafo 5
Articolo 127 quinquies		Articolo 211, paragrafo 9
Articolo 127 quater		Articolo 212
Articolo 120		Articolo 213
Articolo 121, paragrafo 1		Articolo 214, paragrafo 1
Articolo 121, paragrafo 2, primo comma		Articolo 214, paragrafo 2
Articolo 121, paragrafo 3, primo comma		Articolo 214, paragrafo 3
Articolo 121, paragrafo 4		Articolo 214, paragrafo 4
Articolo 121 bis		Articolo 215
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da a) a c)		Allegato I, punti 1), 2) e 3)
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da d) a i)		Allegato I, punti da 6) a 12)
Articolo 8, paragrafo 3, lettere da i bis) a m)		Allegato I, punti da 14) a 20)
Articolo 9		Allegato I, punto 22)
Allegato I		Allegato II
Articolo 49, paragrafo 2		Allegato IV, punto 1)
Articolo 49, paragrafo 2		Allegato IV, punto 4)
Articolo 49, paragrafo 3, primo comma		Allegato IV, punto 5)
Articolo 50, paragrafo 1		Allegato IV, punto 6)
Articolo 50, paragrafo 2, primo comma		Allegato IV, punto 7)
Articolo 54		Articolo 65; allegato V
Articolo 11		Allegato VI
Articolo 59		Allegato VII, punti da 1) a 7)