Consiglio dell'Unione europea

Bruxelles, 28 settembre 2026
(OR. en)

7106/2/26
REV 2

Fascicolo interistituzionale: 2023/0132(COD)

SAN 133
PHARM 32
MI 220
COMPET 290
ENV 204
PI 31
UK 58
CODEC 401
PARLNAT

ATTI LEGISLATIVI ED ALTRI STRUMENTI

Oggetto:	Posizione del Consiglio in prima lettura in vista dell'adozione della 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 - Adottata dal Consiglio il 28 settembre 2026

DIRETTIVA (UE) 2026/…
DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del …

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

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

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria[2],

---

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

2 Posizione del Parlamento europeo del 10 aprile 2024 (GU C, C/2025/1328, 13.3.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2025/1328/oj) e posizione del Consiglio in prima lettura del 28 settembre 2026 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale). Posizione del Parlamento europeo del … (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale).

considerando quanto segue:

(1) La legislazione farmaceutica generale dell'Unione stabilita, tra l'altro, nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[3], è stata adottata nel 1965 con il duplice obiettivo di tutelare la salute pubblica e armonizzare il mercato interno dei medicinali. Da allora, tale legislazione si è notevolmente sviluppata, ma tutte le revisioni si sono fondate su detti obiettivi generali. Tale legislazione disciplina il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali per uso umano definendo le condizioni e le procedure per l'immissione e la permanenza sul mercato. Un principio fondamentale consiste nel fatto che un'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata soltanto per i medicinali aventi un rapporto beneficio/rischio favorevole dopo una valutazione della loro qualità, sicurezza ed efficacia.

(2) La revisione esaustiva più recente della legislazione farmaceutica generale dell'Unione ha avuto luogo tra il 2001 e il 2004, mentre successivamente sono state adottate revisioni mirate in materia di monitoraggio post-autorizzativo (farmacovigilanza) e medicinali falsificati. A quasi 20 anni dall'ultima revisione esaustiva, il settore farmaceutico è cambiato ed è diventato più globalizzato, in termini sia di sviluppo che di fabbricazione. Inoltre, la scienza e la tecnologia si sono evolute rapidamente. Tuttavia, continuano a esistere bisogni medici insoddisfatti, ossia malattie senza trattamenti o con trattamenti non ottimali per le popolazioni di pazienti interessate. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero non avere accesso all'innovazione terapeutica perché i medicinali potrebbero non essere economicamente accessibili o potrebbero non essere immessi in commercio nello Stato membro interessato. Esiste inoltre una maggiore consapevolezza in merito all'impatto ambientale dei medicinali. Più di recente, la pandemia di COVID-19 ha messo a dura prova il quadro giuridico esistente.

---

[3] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj).

(3) La presente direttiva contribuisce all'attuazione dell'approccio "One Health", sottolineando la ben nota interconnessione tra salute umana, animale ed ecosistemica e la necessità di tenere conto di tali tre dimensioni nell'affrontare le minacce per la salute pubblica. Le sollecitazioni e il degrado ambientali, compresa la perdita di biodiversità, contribuiscono alla trasmissione di malattie tra gli esseri umani e gli animali nonché al loro carico di malattia. Inoltre, l'inquinamento da principi attivi farmaceutici influisce negativamente sulla qualità delle acque e degli ecosistemi e aumenta rapidamente la resistenza antimicrobica, ponendo rischi per la salute pubblica a livello mondiale.

(4) La presente direttiva si colloca nel contesto dell'attuazione della "strategia farmaceutica per l'Europa" adottata dalla Commissione nella comunicazione del 25 novembre 2020. Essa mira a: promuovere l'innovazione, in particolare per le bisogni medici insoddisfatti, riducendo nel contempo gli oneri normativi e l'impatto ambientale dei medicinali; creare un contesto attraente per la ricerca, lo sviluppo e la fabbricazione di medicinali nell'Unione; garantire l'accesso, anche economico, dei pazienti a medicinali innovativi e consolidati, con particolare attenzione al miglioramento della sicurezza dell'approvvigionamento e alla risposta ai rischi di carenze, tenendo conto delle sfide dei mercati più piccoli dell'Unione; e creare un sistema equilibrato e competitivo che assicuri che i medicinali rimangano economicamente accessibili per i sistemi sanitari e i pazienti, premiando nel contempo l'innovazione.

(5) In modo complementare alla presente direttiva, l'Unione intraprende altre azioni, come la "Strategia per le scienze della vita" definita nella comunicazione della Commissione del 2 luglio 2025, al fine di rafforzare l'ecosistema farmaceutico europeo per accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi medicinali e sostenere l'innovazione.

(6) Una serie di programmi dell'Unione è utilizzata per finanziare progetti di ricerca farmaceutica, quali Orizzonte Europa, InvestEU, EU4Health, la politica di coesione e il programma Europa digitale. L'Unione è inoltre tenuta a dare priorità, nella sua agenda di ricerca, alla partecipazione a collaborazioni tra paesi che consentano alla ricerca transnazionale di soddisfare le esigenze di salute pubblica.

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

(8) La presente direttiva è coerente con gli obiettivi dell'Unione in materia di promozione della ricerca, dell'innovazione, della digitalizzazione, del commercio, dello sviluppo internazionale e della competitività industriale.

(9) Il quadro giuridico relativo ai medicinali per uso umano dovrebbe tener conto altresì delle esigenze delle imprese del settore farmaceutico e del commercio dei medicinali all'interno dell'Unione, senza compromettere la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali.

(10) L'Unione e tutti i suoi Stati membri, in veste di parti della convenzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità del 12 dicembre 2006, sono vincolati dalle disposizioni di detta convenzione nella misura delle competenze loro spettanti. Ciò comprende il diritto di accesso all'informazione di cui all'articolo 21 di tale convenzione e il diritto di godere del migliore stato di salute possibile senza discriminazioni fondate sulla disabilità di cui all'articolo 25 della stessa.

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

(12) La revisione della direttiva 2001/83/CE si concentra sulle disposizioni che sono pertinenti per il conseguimento dei suoi obiettivi specifici. Contempla pertanto tutte le disposizioni, fatta eccezione per quelle relative ai medicinali falsificati, ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale. Ciò nonostante, per motivi di chiarezza, è necessario abrogare la direttiva 2001/83/CE e sostituirla con una nuova direttiva. Le attuali disposizioni della direttiva 2001/83/CE relative ai medicinali falsificati, ai medicinali omeopatici e ai medicinali tradizionali di origine vegetale sono pertanto mantenute nella presente direttiva senza modifiche sostanziali rispetto alle armonizzazioni precedenti. Tuttavia, alla luce dei cambiamenti della governance dell'Agenzia europea per i medicinali ("Agenzia"), il comitato dei medicinali vegetali è sostituito da un gruppo di lavoro. Inoltre, le prescrizioni in materia di etichettatura per i medicinali omeopatici sono state aggiornate per includere informazioni supplementari sull'interazione tra i medicinali omeopatici e altri medicinali.

(13) Fatte salve le norme stabilite nella presente direttiva, gli Stati membri restano gli unici responsabili della propria sicurezza nazionale. Sono responsabili della difesa delle proprie funzioni statali essenziali, tra cui la garanzia dell'integrità territoriale e la salvaguardia della sicurezza nazionale. In particolare, a norma dell'articolo 346 del TFUE, nessuno Stato membro è tenuto a fornire informazioni la cui divulgazione sia dallo stesso considerata contraria agli interessi essenziali della propria sicurezza. Per questo motivo, gli Stati membri dovrebbero poter derogare ad alcuni degli obblighi di informazione relativi alla commercializzazione dei medicinali qualora tali medicinali siano forniti per scopi militari e di difesa e nella misura in cui l'applicazione di tali obblighi comporti un rischio per la sicurezza o la difesa nazionali.

(14) I medicinali per le malattie rare e per uso pediatrico dovrebbero essere soggetti alle medesime condizioni di qualsiasi altro medicinale per quanto riguarda la loro qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio relativamente alle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e le prescrizioni in materia di qualità e farmacovigilanza. Tuttavia, tenuto conto delle loro caratteristiche uniche, a tali medicinali si applicano anche prescrizioni specifiche. Tali prescrizioni, attualmente stabilite in atti giuridici distinti, dovrebbero essere integrate nel quadro giuridico farmaceutico generale dell'Unione al fine di garantire la chiarezza e la coerenza di tutte le misure applicabili a tali medicinali. Inoltre, poiché alcuni medicinali autorizzati per uso pediatrico sono autorizzati dagli Stati membri, è opportuno integrare nella presente direttiva disposizioni specifiche. È importante affrontare i problemi riscontrati relativamente ai medicinali per uso pediatrico, come la mancata realizzazione degli studi clinici pediatrici o la mancata acquisizione dei dati richiesti per l'autorizzazione all'immissione in commercio in modo tempestivo, che comportano ritardi significativi nell'approvazione dei medicinali per uso pediatrico rispetto all'approvazione dei medicinali per adulti.

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

(16) La presente direttiva dovrebbe operare in sinergia con il regolamento (UE) 2026/… del Parlamento europeo e del Consiglio[4+] per consentire l'innovazione e promuovere la competitività dell'industria farmaceutica dell'Unione, in particolare delle micro, piccole e medie imprese. A tale proposito si propone un sistema equilibrato di incentivi che premia l'innovazione, in particolare nei settori nei quali si registrano bisogni medici insoddisfatti, e l'innovazione che deriva dallo sviluppo nell'Unione. Le imprese sono inoltre incentivate a presentare per tempo le domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione per portare più rapidamente l'innovazione all'Unione e ai suoi pazienti. Al fine di rendere il sistema normativo più efficiente e favorevole all'innovazione, la presente direttiva mira altresì a ridurre gli oneri amministrativi e a semplificare le procedure per le imprese.

---

4 Regolamento (UE) 2026/… del Parlamento europeo e del Consiglio, del …, che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 141/2000, (CE) n. 726/2004, e (CE) n. 1901/2006 (GU L, …, ELI: …).

\+ GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)) e nella nota corrispondente il numero, la data di adozione e il riferimento di pubblicazione di tale regolamento, incluso il numero ELI.

(17) Le definizioni e l'ambito di applicazione della legislazione farmaceutica dell'Unione dovrebbero essere chiariti al fine di conseguire livelli elevati di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali e di colmare, senza modificare l'ambito di applicazione generale, le potenziali lacune normative dovute agli sviluppi scientifici e tecnologici, ad esempio i prodotti a basso volume, la fabbricazione "al letto del paziente" o i medicinali personalizzati che non comportano un processo di fabbricazione industriale.

(18) Per evitare la duplicazione delle prescrizioni per i medicinali nella presente direttiva e nel regolamento (UE) 2026/…[+], le norme generali in materia di qualità, sicurezza, efficacia e rischio ambientale dei medicinali stabilite nella presente direttiva dovrebbero applicarsi ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e anche ai medicinali coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. Pertanto, le prescrizioni per una domanda relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale dovrebbero essere valide per entrambi, e le norme relative al regime di prescrizione, alle informazioni sul prodotto, alla protezione normativa dei dati e del mercato nonché le norme in materia di fabbricazione, fornitura, pubblicità, sorveglianza e controlli e altre prescrizioni si dovrebbero poter applicare anche ai medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

(20) Per tener conto sia dell'emergere di nuove terapie che del numero crescente di prodotti cosiddetti "limite" tra il settore dei medicinali e altri settori, è opportuno modificare talune definizioni e deroghe al fine di evitare qualsiasi dubbio in merito alla legislazione applicabile. Analogamente, è opportuno chiarire che nelle situazioni in cui un prodotto rientra nella definizione di medicinale ai sensi della presente direttiva, ma rientra anche nella definizione di prodotto regolamentato ai sensi di un altro atto legislativo, si dovrebbero applicare le norme relative ai medicinali di cui alla presente direttiva. Inoltre, per garantire la chiarezza delle norme applicabili, è opportuno migliorare la coerenza della terminologia della legislazione farmaceutica dell'Unione e indicare chiaramente i prodotti esclusi dall'ambito di applicazione della presente direttiva.

(21) La nuova definizione di sostanza di origine umana (*substance of human origin* – SoHO) introdotta dal regolamento (UE) 2024/1938 del Parlamento europeo e del Consiglio[5] comprende qualsiasi sostanza raccolta dal corpo umano in qualsiasi modo, indipendentemente dal fatto che contenga o meno cellule e che rientri nella definizione di "sangue", "tessuto" o "cellula", ad esempio il latte materno umano, il microbiota intestinale e qualsiasi altra SoHO che potrebbe essere applicata sugli esseri umani in futuro. Tali sostanze di origine umana, diverse dai tessuti e dalle cellule, possono diventare medicinali derivati da sostanze di origine umana diversi dai medicinali per terapie avanzate (ATMP), qualora la SoHO sia sottoposta a un processo industriale che comporta la messa in comune di donazioni, la sistematizzazione, la riproducibilità e operazioni effettuate routinariamente o per singoli lotti, dando luogo a un prodotto di qualità standardizzata. La messa in comune di un numero limitato di donazioni per la preparazione di sostanze di origine umana non è di per sé un processo industriale. Qualora un processo riguardi l'estrazione di un principio attivo dalla SoHO, diversa da tessuti e cellule, o la trasformazione di una SoHO, diversa da tessuti e cellule, mediante la modifica delle sue proprietà intrinseche, anche il prodotto che ne deriva dovrebbe essere considerato un medicinale derivato da sostanze di origine umana. Qualora un processo riguardi la concentrazione, la separazione, l'inattivazione di agenti patogeni o l'isolamento di elementi, o una combinazione di tali processi, nella preparazione di sostanze di origine umana, di norma tale processo non dovrebbe di per sé essere considerato una modifica delle loro proprietà intrinseche.

---

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

(22) Conformemente alle attuali conoscenze scientifiche, gli apteni, se combinati con una sostanza vettore endogena, sono allergeni e dovrebbero essere intesi come tali ai fini della legislazione farmaceutica.

(23) Per fugare ogni dubbio, è opportuno sottolineare che la sicurezza e la qualità degli organi umani destinati ai trapianti sono disciplinate esclusivamente dalla direttiva 2010/53/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[6] e la sicurezza e la qualità delle SoHO destinate alla procreazione medicalmente assistita sono disciplinate esclusivamente dal regolamento (UE) 2024/1938.

---

6 Direttiva 2010/53/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 luglio 2010, relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti (GU L 207 del 6.8.2010, pag. 14, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj).

(24) Gli ATMP preparati in uno Stato membro su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a soddisfare le esigenze di un singolo paziente, dovrebbero essere soggetti a un'esenzione dalle prescrizioni generali di cui alla presente direttiva e al regolamento (UE) 2026/…[+], assicurando al tempo stesso che non siano violate le pertinenti norme dell'Unione relative alla qualità e alla sicurezza ("medicinali per terapie avanzate preparati in regime di esenzione ospedaliera"). L'esperienza ha dimostrato che esistono notevoli variazioni nell'attuazione dell'esenzione ospedaliera tra gli Stati membri. Al fine di migliorare l'attuazione dell'esenzione ospedaliera, la presente direttiva introduce misure per la raccolta e la comunicazione nonché il riesame annuale di tali dati da parte delle autorità competenti e la loro pubblicazione da parte dell'Agenzia in un archivio. Inoltre, l'Agenzia dovrebbe predisporre una relazione sull'attuazione dell'esenzione ospedaliera sulla base dei contributi degli Stati membri al fine di valutare l'opportunità di elaborare un quadro adattato per taluni ATMP meno complessi che sono stati sviluppati e utilizzati in regime di esenzione ospedaliera. Se un'approvazione per la fabbricazione e l'uso di un medicinale per terapia avanzata in regime di esenzione ospedaliera è revocata a causa di problematiche di sicurezza, l'autorità competente dello Stato membro dovrebbe darne notifica all'Agenzia, che dovrebbe quindi diffondere tale informazione alle autorità competenti degli altri Stati membri.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(25) È opportuno che la presente direttiva lasci impregiudicata la direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio[7], anche per quanto riguarda la giustificazione e l'ottimizzazione della protezione dei pazienti e di altre persone soggetti a esposizione medica a radiazioni ionizzanti. Nel caso di radiofarmaci utilizzati per la terapia, le norme in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio, posologia e somministrazione devono rispettare le prescrizioni di tale direttiva per quanto riguarda la programmazione individuale delle esposizioni di volumi bersaglio, e l'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione.

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

(26) Nell'interesse della salute pubblica, si dovrebbe consentire l'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale soltanto in presenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per tale medicinale e se la qualità, la sicurezza e l'efficacia di detto medicinale sono state dimostrate. Tuttavia, è opportuno prevedere un'esenzione da tali obblighi in situazioni caratterizzate dall'urgente necessità di somministrare un medicinale per rispondere alle esigenze speciali di singoli pazienti, o nel caso di una dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. In particolare, per rispondere ad esigenze speciali, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati a esentare dalla dagli obblighi di cui alla presente direttiva i medicinali forniti per rispondere a un'ordinazione leale e non sollecitata o a una previsione di ordinazione leale e non sollecitata, preparati o utilizzati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati a soddisfare le esigenze speciali di singoli pazienti sotto la personale e diretta responsabilità di tale operatore sanitario autorizzato. Gli Stati membri dovrebbero inoltre avere la facoltà di autorizzare temporaneamente l'utilizzo e la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta a una dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

(27) Le farmacie, comprese le farmacie ospedaliere, svolgono un ruolo cruciale nella fornitura di medicinali ai pazienti. Preparano medicinali specifici, noti come formule magistrali, adattate per soddisfare le esigenze speciali di singoli pazienti sulla base delle istruzioni scritte di un medico. In talune situazioni, per soddisfare le esigenze di singoli pazienti, è necessario effettuare tali formule magistrali in anticipo sulla base di prescrizioni previste entro un periodo specificato. Potrebbe trattarsi, ad esempio, di situazioni urgenti in cui è necessario che formule magistrali siano immediatamente disponibili o di situazioni in cui preparazioni anticipate siano necessarie al fine di assicurare la precisione della dose o la qualità del medicinale. Motivi puramente finanziari non dovrebbero giustificare il ricorso a tale possibilità.

(28) Inoltre, le farmacie sono responsabili della preparazione di medicinali standard denominati formule officinali. Tali medicinali sono preparati conformemente alle linee guida stabilite nelle farmacopee. Le formule officinali sono create per uso generale e aderiscono a ricette standardizzate stabilite da organismi farmaceutici autorevoli. A differenza delle formule magistrali, non sono create specificamente per singoli pazienti. In generale, tali preparazioni dovrebbero essere esentate dagli obblighi di autorizzazione di cui alla presente direttiva, ma rimangono soggette a normative nazionali.

(29) In casi eccezionali, per garantire la disponibilità di medicinali specifici o di alternative adeguate per i pazienti di uno Stato membro, tale Stato membro dovrebbe poter esentare temporaneamente tali medicinali dagli obblighi di cui alla presente direttiva, al fine di soddisfare le esigenze specifiche di singoli pazienti in tale Stato membro. Inoltre, al fine di mitigare efficacemente le carenze in uno Stato membro, è importante rispondere alle esigenze dei pazienti a livello di popolazione e consentire la preparazione di tali medicinali, nel rispetto di condizioni rigorose. Qualsiasi altro motivo, come gli interessi finanziari, non dovrebbe costituire una giustificazione per la concessione di tali esenzioni. Tali esenzioni non dovrebbero mai mirare a distorsioni della concorrenza e dovrebbero essere interpretate in modo restrittivo e utilizzate solo per mitigare o risolvere una carenza in uno Stato membro oppure in una situazione in cui non è disponibile sul mercato alcun prodotto autorizzato pertinente. Gli Stati membri dovrebbero, in ogni caso, adoperarsi al massimo per trovare alternative adeguate conformemente alle norme stabilite nella presente direttiva e nel regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(30) È noto che un migliore accesso alle informazioni contribuisce alla sensibilizzazione del pubblico in merito alla valutazione e all'autorizzazione dei medicinali. Nel valutare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro dovrebbe elaborare una relazione di valutazione sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia, nonché la valutazione del rischio ambientale (VRA) del medicinale, a seconda dei casi, e la motivazione del suo parere. L'autorità competente dello Stato membro dovrebbe rendere accessibile al pubblico una sintesi della relazione di valutazione e una sintesi della VRA, previa cancellazione di tutte le informazioni di natura commerciale a carattere riservato, redatte in modo tale da essere comprensibili per il pubblico. Nella misura in cui le informazioni nell'ambito della VRA comportino informazione ambientale ai sensi della direttiva 2003/4 del Parlamento europeo e del Consiglio[8], dovrebbero applicarsi le disposizioni di tale direttiva.

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

(32) Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero dimostrare che l'efficacia terapeutica del medicinale prevale sui rischi potenziali. Il rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali è valutato al momento della loro immissione in commercio e in qualsiasi altro momento in cui l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, lo ritenga opportuno.

---

[8] Direttiva 2003/4/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2003, sull'accesso del pubblico all'informazione ambientale e che abroga la direttiva 90/313/CEE del Consiglio (GU L 41 del 14.2.2003, pag. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2003/4/oj).

(33) Nel contesto dello sviluppo e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, è fondamentale prestare particolare attenzione alla composizione delle sperimentazioni cliniche al fine di garantire dati clinici completi e, se del caso, l'equità di genere.

(34) Poiché le sole forze di mercato si sono rivelate insufficienti a stimolare una ricerca adeguata come pure lo sviluppo e l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per la popolazione pediatrica, dovrebbe essere predisposto un sistema di obblighi, premi e incentivi.

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

(36) Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego pediatrico di un medicinale da autorizzare a norma della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+] siano stati sviluppati correttamente, l'autorità competente dello Stato membro dovrebbe verificarne la conformità al piano di indagine pediatrica approvato e a eventuali deroghe e differimenti durante la valutazione scientifica di un'autorizzazione all'immissione in commercio valida.

(37) Per i medicinali coperti da un certificato protettivo complementare, è opportuno concedere un premio sotto forma di una proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare istituito dal regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio[9] se sono rispettate tutte le misure incluse nel piano di indagine pediatrica approvato e le informazioni sul prodotto comprendono informazioni pertinenti sui risultati degli studi condotti.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

[9] Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj).

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

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

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

(41) Il processo decisionale normativo in materia di sviluppo, autorizzazione all'immissione in commercio e sorveglianza dei medicinali dovrebbe poter essere sostenuto dall'accesso ai dati sanitari, compresi i dati del mondo reale, vale a dire i dati sanitari generati al di fuori degli studi clinici, così come dall'analisi di tali dati, se del caso. Le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, dovrebbero essere in grado di utilizzare tali dati anche attraverso l'infrastruttura interoperabile dello spazio europeo di dati sanitari. Anche i dati generati attraverso metodi *in silico*, quali modellazione e simulazione computazionale, modellazione molecolare, modellazione meccanicistica, gemello digitale e intelligenza artificiale, se del caso, potrebbero essere utilizzati per sostenere il processo decisionale normativo.

(42) Qualsiasi studio che comporti il ricorso ad animali e che offra informazioni essenziali sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale dovrebbe prendere in considerazione i principi della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento e applicarli conformemente alla direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[10] per quanto riguarda il trattamento e l'utilizzo di animali vivi a fini scientifici, e dovrebbe essere utilizzato solamente quando necessario e ottimizzato in modo da fornire i risultati più soddisfacenti con l'utilizzo del minor numero possibile di animali. Le procedure di tali sperimentazioni dovrebbero essere concepite in modo da evitare dolore, sofferenza, stress o danni prolungati per gli animali e dovrebbero seguire gli orientamenti disponibili dell'Agenzia e del Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non dovrebbe effettuare sperimentazioni animali qualora siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale. In tale contesto possono figurare, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: modelli *in vitro*, quali sistemi microfisiologici compresi organi su chip (organ-on-chip), modelli di coltura cellulare (2D e 3D), modelli di organoidi e di cellule staminali umane, strumenti *in silico* o metodi dei "*read-across*". Qualora non siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale, i richiedenti che utilizzano la sperimentazione animale dovrebbero assicurare che siano applicate le norme della direttiva 2010/63/UE, compresi i principi della riduzione e del perfezionamento della sperimentazione animale a fini scientifici per quanto riguarda tutti gli studi sugli animali condotti a sostegno della domanda di autorizzazione.

---

[10] Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GU L 276 del 20.10.2010, pag. 33, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj).

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

(44) Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche, in particolare quelle eseguite al di fuori dell'Unione, su medicinali destinati ad essere autorizzati nell'Unione, al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è opportuno verificare che tali sperimentazioni siano state eseguite nel rispetto dei principi di buona prassi clinica e dei requisiti in campo etico equivalenti a quelli di cui al regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio[11].

[11] Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj).

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

(46) In casi giustificati, anche quando sono stati forniti dati completi sulla sicurezza e l'efficacia, potrebbero essere imposti studi dalle autorità competenti degli Stati membri dopo l'autorizzazione per migliorare l'uso efficace e sicuro del medicinale o per consentire un'ottimizzazione del trattamento basata su evidenze.

(47) Inoltre, dovrebbe essere possibile imporre ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio l'obbligo di effettuare studi di VRA dopo l'autorizzazione, di raccogliere dati di monitoraggio o informazioni sull'uso o di attuare adeguate misure di attenuazione del rischio, qualora sia necessario esaminare o mitigare ulteriormente le preoccupazioni individuate o potenziali in merito a rischi per l'ambiente o la salute pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dopo l'immissione in commercio del medicinale.

(48) Se le autorità competenti ritengono che vi siano motivi per credere che un medicinale possa comportare un grave rischio potenziale per la salute pubblica, è opportuno effettuare una valutazione scientifica del medicinale, nel rispetto delle procedure pertinenti, per giungere a una decisione in merito all'eventualità di mantenere, variare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio in questione. Le autorità competenti dovrebbero inoltre poter intervenire qualora non siano rispettate le condizioni cui l'autorizzazione è subordinata, compreso l'obbligo di effettuare studi di VRA dopo l'autorizzazione.

(49) Fatta eccezione per i medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata prevista dal regolamento (UE) 2026/…[+], un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale dovrebbe essere rilasciata da un'autorità competente in uno Stato membro. Al fine di evitare superflui oneri amministrativi e finanziari per i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio e per le autorità competenti degli Stati membri, una valutazione completa e approfondita di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale dovrebbe essere effettuata un'unica volta. È quindi opportuno stabilire procedure speciali per il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio. Inoltre, dovrebbe essere possibile presentare la stessa domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura decentrata in parallelo in più Stati membri ai fini di una valutazione comune sotto la guida di uno degli Stati membri interessati.

(50) È inoltre opportuno stabilire norme nell'ambito di tali procedure di autorizzazione per risolvere senza indebiti ritardi eventuali disaccordi tra gli Stati membri in un gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ("gruppo di coordinamento") relative ai medicinali. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza o efficacia di un medicinale, dovrebbe essere effettuata una valutazione scientifica della questione a livello di Unione per arrivare a una decisione univoca sui punti di disaccordo, che dovrebbe essere vincolante per gli Stati membri interessati. Tale decisione dovrebbe essere adottata secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(51) Nei casi di disaccordo grave che non possa essere risolto, la questione dovrebbe essere risolta mediante una decisione della Commissione. Tuttavia, dovrebbe poter essere possibile deferire la questione al comitato per i medicinali per uso umano per un parere scientifico prima che la Commissione adotti la sua decisione mediante un atto di esecuzione.

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

(53) Al fine di assicurare un accesso più ampio possibile ai medicinali, uno Stato membro che abbia interesse ad avere accesso a un determinato medicinale per cui è stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio attraverso la procedura decentrata o di mutuo riconoscimento dovrebbe essere in grado di unirsi alla procedura e diventare uno Stato membro interessato da tale procedura.

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

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

(56) La semplificazione delle procedure non dovrebbe incidere sui requisiti o sulla qualità della valutazione scientifica dei medicinali al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali e di conseguenza il periodo di valutazione scientifica dovrebbe, in linea di principio, rimanere invariato. Tuttavia, la presente direttiva prevede la riduzione del periodo complessivo per la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio da 210 a 180 giorni.

(57) Gli Stati membri dovrebbero garantire che le autorità competenti degli Stati membri dispongano di risorse finanziarie adeguate affinché possano svolgere i loro compiti a norma della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026…[+]. Inoltre gli Stati membri dovrebbero garantire che le autorità competenti degli Stati membri assegnino risorse adeguate ai fini dei loro contributi ai lavori dell'Agenzia, tenendo conto della remunerazione basata sui costi che ricevono dall'Agenzia.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(58) Per quanto concerne l'accesso ai medicinali, le precedenti modifiche della legislazione farmaceutica dell'Unione hanno affrontato questa questione prevedendo una valutazione accelerata delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio o consentendo l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per i medicinali che rispondono a bisogni medici insoddisfatti. Sebbene tali misure abbiano accelerato l'autorizzazione di terapie innovative e promettenti in certi settori, alcune priorità in materia di salute pubblica rimangono irrisolte. Inoltre, tali medicinali non sempre raggiungono i pazienti, per i quali, nell'Unione, si continuano a registrare livelli diversi di accesso ai medicinali. L'accesso dei pazienti ai medicinali dipende da numerosi fattori. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a immettere in commercio un medicinale in tutti gli Stati membri; essi possono decidere di non immettere in commercio i propri medicinali in uno o più Stati membri o di ritirarli da uno o più di questi ultimi, spesso per motivi commerciali. Le politiche nazionali in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso, le dimensioni della popolazione, l'organizzazione dei sistemi sanitari e le procedure amministrative nazionali sono altri fattori che incidono sull'immissione sul mercato e sull'accesso dei pazienti.

(59) Affrontare la disparità nell'accesso dei pazienti ai medicinali e garantire l'accessibilità economica di questi ultimi sono diventate priorità fondamentali della strategia farmaceutica per l'Europa, come sottolineato anche dalle conclusioni del Consiglio del 17 giugno 2016 sul rafforzamento dell'equilibrio nei sistemi farmaceutici dell'Unione europea e degli Stati membri[12] e del 15 giugno 2021 sull'accesso ai medicinali e ai dispositivi medici per un'UE più forte e resiliente[13] e dalla risoluzione del Parlamento europeo del 2 marzo 2017 sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali[14]. Gli Stati membri hanno chiesto di introdurre meccanismi e incentivi riveduti per lo sviluppo di medicinali adattati al livello delle bisogni medici insoddisfatti, garantendo nel contempo la sostenibilità dei sistemi sanitari, l'accesso dei pazienti ai medicinali e la disponibilità di medicinali a prezzi accessibili in tutti gli Stati membri. Monitorare e valutare l'accesso ai medicinali a livello dell'Unione è importante per comprendere i risultati ottenuti.

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

---

12 GU C 269 del 23.7.2016, pag. 31.
13 GU C 269 I del 7.7.2021, pag. 3.
14 GU C 263 del 25.7.2018, pag. 4.

(61) Al fine di garantire il dialogo tra tutti gli attori del ciclo di vita dei medicinali, le discussioni sulle questioni politiche relative all'applicazione delle norme concernenti l'accesso ai medicinali e la relativa disponibilità dovrebbero svolgersi in sede di comitato farmaceutico. La Commissione dovrebbe avere la possibilità di invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio[15] o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso, se necessario, a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.

(62) Sebbene le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso siano di competenza degli Stati membri, la strategia farmaceutica per l'Europa ha annunciato azioni volte a sostenere la cooperazione degli Stati membri per migliorare l'accessibilità economica. La Commissione ha trasformato il gruppo costituito dalle autorità nazionali responsabili della fissazione dei prezzi e dei rimborsi e dai soggetti pubblici pagatori dell'assistenza sanitaria (*National Competent Authorities on Pricing and Reimbursement and public healthcare payers* – NCAPR) da un forum *ad hoc* a una cooperazione volontaria continua con l'obiettivo di scambiare informazioni e migliori pratiche in materia di fissazione dei prezzi, pagamenti e politiche di appalto al fine di migliorare l'accessibilità economica e l'efficacia in termini di costi dei medicinali e la sostenibilità del sistema sanitario. La Commissione è altresì impegnata a intensificare tale cooperazione e a sostenere ulteriormente lo scambio di informazioni tra le autorità nazionali, anche in materia di appalti pubblici di medicinali, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri in questo ambito. La Commissione dovrebbe inoltre potere invitare i membri del NCAPR a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico in merito a temi che possono incidere sulle politiche di fissazione dei prezzi o di rimborso, come gli incentivi all'immissione sul mercato previsti dalla presente direttiva.

---

[15] Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE (GU L 458 del 22.12.2021, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

(63) Gli appalti congiunti, all'interno di un paese o tra paesi, possono migliorare l'accesso ai medicinali nonché l'accessibilità economica e la sicurezza dell'approvvigionamento di medicinali, in particolare per i paesi di dimensioni inferiori. Gli Stati membri interessati agli appalti congiunti di medicinali possono avvalersi della direttiva 2014/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[16], che fissa procedure di acquisto per gli acquirenti pubblici, e dei regolamenti (UE) 2022/2371[17] e (UE, Euratom) 2024/2509[18] del Parlamento europeo e del Consiglio. Su richiesta degli Stati membri la Commissione può sostenere gli Stati membri interessati agevolando il coordinamento per consentire l'accesso ai medicinali per i pazienti nell'Unione come pure lo scambio di informazioni, in particolare per quanto riguarda i medicinali per le malattie rare e croniche.

---

16 Direttiva 2014/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 26 febbraio 2014, sugli appalti pubblici e che abroga la direttiva 2004/18/CE (GU L 94 del 28.3.2014, pag. 65, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2014/24/oj).

17 Regolamento (UE) 2022/2371 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 novembre 2022, relativo alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 1082/2013/UE (GU L 314 del 6.12.2022, pag. 26, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj).

18 Regolamento (UE, Euratom) 2024/2509 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 settembre 2024, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell'Unione (GU L, 2024/2509, 26.9.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/2509/oj).

(64) È necessario stabilire una definizione basata su criteri del concetto di " bisogni medici insoddisfatti " per incentivare lo sviluppo di medicinali in settori terapeutici attualmente poco serviti. Al fine di garantire che il concetto di bisogni medici insoddisfatti rispecchi gli sviluppi scientifici e tecnologici e le conoscenze attuali in materia di malattie con scarse opzioni terapeutiche, l'Agenzia dovrebbe specificare, sotto forma di orientamenti scientifici, le condizioni relative al miglioramento clinicamente rilevante dell'efficacia, o al miglioramento della sicurezza con efficacia almeno comparabile, rispetto ai medicinali esistenti o ad altri metodi di prevenzione, diagnosi o trattamento autorizzati nell'Unione. Gli orientamenti dovrebbero riguardare gli end point di efficacia clinica, quali sopravvivenza, sintomi e qualità della vita correlata alla salute, nonché gli end point di sicurezza clinica, quali gli effetti collaterali, e fornire ulteriori dettagli tecnici relativi alla loro valutazione. L'Agenzia dovrebbe richiedere il contributo di un'ampia serie di autorità o organismi attivi lungo tutto il ciclo di vita dei medicinali nel quadro del processo di consultazione istituito a norma del regolamento (UE) 2026/…[+] e tenere conto anche delle iniziative scientifiche a livello dell'Unione o tra Stati membri relative all'analisi delle bisogni medici insoddisfatti, al carico di malattia e alla definizione delle priorità per la ricerca e lo sviluppo. L'Agenzia dovrebbe inoltre chiedere il contributo di altri portatori di interessi pertinenti, comprese le popolazioni di pazienti interessate.

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

(66) È opportuno sostenere il riposizionamento dei medicinali verso nuove indicazioni terapeutiche in quanto può apportare benefici significativi per la salute dei pazienti in modo tempestivo e a prezzi accessibili.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(67) Per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti una sostanza attiva nuova, dovrebbe essere incentivata la presentazione di sperimentazioni cliniche che includano un trattamento esistente basato su evidenze come comparatore, in linea con il parere scientifico fornito dall'Agenzia. Ciò al fine di promuovere la generazione di evidenze cliniche comparative che siano pertinenti e possano pertanto essere utilizzate per sostenere le successive valutazioni delle tecnologie sanitarie e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso da parte degli Stati membri.

(68) Le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia dovrebbero sostenere la progettazione di sperimentazioni cliniche comparative, ove possibile, quando forniscono consulenza scientifica prima dell'autorizzazione.

(69) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro dovrebbe, nei limiti della propria responsabilità, garantire forniture appropriate e continue di un medicinale per tutta la sua durata di vita, anche mantenendo livelli adeguati di scorte, ai distributori all'ingrosso, alle farmacie o alle altre persone autorizzate a fornire medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti in tale Stato membro. Gli Stati membri possono specificare nella loro legislazione nazionale l'obbligo per il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di garantire forniture sufficienti di medicinali ai distributori all'ingrosso al fine di assicurare che le esigenze dei pazienti negli Stati membri interessati siano soddisfatte.

(70) L'accesso ai medicinali in tutti gli Stati membri e la garanzia di una fornitura tempestiva, stabile, affidabile e di alta qualità di medicinali costituiscono obiettivi essenziali per conseguire un livello complessivamente elevato di protezione della salute umana negli Stati membri, contribuendo in tal modo alla protezione della salute umana e della vita umana nell'Unione. La responsabilità di garantire una fornitura tempestiva, adeguata e continua di medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti in uno Stato membro spetta principalmente al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In linea di principio, al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione immette il prodotto in commercio di propria iniziativa. La pratica dimostra tuttavia che, in alcuni Stati membri, l'immissione in commercio di medicinali autorizzati non avviene oppure avviene in ritardo o in quantità non corrispondenti alle esigenze di tali Stati membri. Pertanto, gli Stati membri, per motivi di tutela della salute pubblica, tenendo debitamente conto del principio di proporzionalità e nel rispetto del diritto dell'Unione, in particolare per quanto riguarda la libera circolazione delle merci e la concorrenza, dovrebbero poter esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intraprenda azioni specifiche al fine di rispettare i suoi obblighi di immissione sul mercato e di fornitura ai sensi della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+]. A tal fine, gli Stati membri dovrebbero poter chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di intraprendere una o più delle azioni seguenti: presentare una domanda valida di fissazione dei prezzi e di rimborso, partecipare a pertinenti procedure di appalto nazionale o dell'Unione o stabilire e attuare un piano di introduzione accettabile per lo Stato membro interessato. L'attuazione del piano di introduzione dovrebbe garantire una fornitura sufficiente e continua per soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro interessato.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(71) Il piano di introduzione mira a garantire una fornitura prevedibile e continua di medicinali in un determinato Stato membro e risponde alla necessità di una pianificazione coordinata tra il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri. Tale piano consentirebbe alle autorità nazionali di prevedere la disponibilità e pianificare le misure di salute pubblica e alle imprese di programmare la fabbricazione e la distribuzione. Su richiesta di uno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe predisporre un progetto di piano di introduzione che specifichi i quantitativi e i tempi di fornitura del medicinale per un periodo di tempo definito, tenendo conto delle esigenze di fornitura dichiarate dallo Stato membro e di altre considerazioni oggettive, quali la capacità di fabbricazione o di distribuzione. Sulla base del progetto di piano di introduzione presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo Stato membro interessato e il titolare dell'autorizzazione dovrebbero discutere del piano, che richiederà l'accordo definitivo dello Stato membro interessato. Successivamente, sia lo Stato membro che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono richiedere un aggiornamento del piano di introduzione per tenere conto di eventuali sviluppi importanti, quali l'evoluzione della domanda o cambiamenti nella capacità di fabbricazione o di distribuzione. Al fine di elaborare, concordare, adeguare e attuare in modo effettivo il piano di introduzione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e lo Stato membro dovrebbero essere tenuti a cooperare pienamente e a fornire informazioni tempestive e accurate.

(72) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero compiere tutti gli sforzi possibili per conseguire una fornitura di medicinali concordata di comune accordo in funzione delle esigenze dello Stato membro interessato, senza ritardare indebitamente il godimento dei diritti conferiti all'altra parte dalla presente direttiva o ostacolare indebitamente il godimento di tali diritti.

(73) L'assistenza sanitaria transfrontaliera, anche a norma della direttiva 2011/24/UE, è un ulteriore percorso che consente ai pazienti di accedere a cure che altrimenti potrebbero non essere disponibili, in particolare nei casi in cui il medicinale non può essere somministrato al paziente nel suo Stato membro d'origine.

(74) La possibilità di ricorrere a licenze obbligatorie in situazioni di emergenza nazionale o in altre circostanze di estrema urgenza è esplicitamente prevista dall'accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio ("accordo TRIPS")[19]. Quando una licenza obbligatoria è stata rilasciata da un'autorità competente nell'Unione conformemente al regolamento (UE) 2025/2645 del Parlamento europeo e del Consiglio[20] o nell'ambito di quadri nazionali sulla concessione di licenze obbligatorie, la protezione normativa dei dati o la protezione normativa del mercato può, qualora ancora in vigore, impedire l'uso efficace della licenza obbligatoria in quanto ostacola l'autorizzazione di medicinali generici e quindi l'accesso ai medicinali necessari per far fronte a una crisi. Per tale motivo, la protezione normativa dei dati e la protezione normativa del mercato dovrebbe essere sospesa quando è stata rilasciata una licenza obbligatoria. Tale sospensione della protezione normativa dei dati e della protezione normativa del mercato dovrebbe essere consentita soltanto in relazione alla licenza obbligatoria rilasciata e al suo beneficiario. La sospensione dovrebbe essere conforme all'obiettivo, all'ambito di applicazione territoriale, alla durata e all'oggetto della licenza obbligatoria rilasciata.

---

19 GU L 336 del 23.12.1994, pag. 214.

20 Regolamento (UE) 2025/2645 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2025, relativo alla concessione di licenze obbligatorie per la gestione delle crisi, che modifica il regolamento (CE) n. 816/2006 (GU L, 2025/2645, 30.12.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2025/2645/oj).

(75) La sospensione della protezione normativa dei dati e della protezione normativa del mercato dovrebbe essere rilasciata soltanto per la durata della licenza obbligatoria negli Stati membri in cui la licenza obbligatoria è stata rilasciata. Una "sospensione" della protezione normativa dei dati e della protezione normativa del mercato significa che la protezione normativa dei dati e la protezione normativa del mercato non producono alcun effetto in relazione allo specifico titolare della licenza obbligatoria durante il periodo di validità di tale licenza. Alla scadenza della licenza obbligatoria, la protezione normativa dei dati e la protezione normativa del mercato dovrebbero riprendere. Tuttavia, il periodo di concessione di licenze obbligatorie non dovrebbe essere recuperato e pertanto la sospensione non dovrebbe comportare una proroga della durata iniziale della protezione normativa.

(76) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi possono attualmente condurre studi, sperimentazioni e attività per adempiere i successivi obblighi pratici necessari per ottenere l'approvazione normativa di tali medicinali durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, senza che ciò sia considerato una violazione di un brevetto o di un certificato protettivo complementare. L'applicazione di tale eccezione limitata è tuttavia frammentata in tutta l'Unione e si ritiene necessario, al fine di agevolare l'ingresso sul mercato di medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi, chiarire l'ambito di applicazione di detta eccezione per garantire un'applicazione armonizzata in tutti gli Stati membri, in termini sia di beneficiari che di attività contemplate. L'eccezione deve limitarsi alla realizzazione degli studi, delle sperimentazioni e delle altre attività necessari per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, allo svolgimento della valutazione delle tecnologie sanitarie e all'ottenimento delle approvazioni per la fissazione dei prezzi e il rimborso, nonché alla presentazione di una domanda di partecipazione a gare d'appalto, nella misura in cui la presentazione di tale domanda non comporti la vendita o la messa in vendita del medicinale in questione durante il periodo di protezione, anche se tali attività possono richiedere quantità considerevoli di produzione di prova per dimostrare l'affidabilità della fabbricazione. Durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, non può esservi alcun uso commerciale dei medicinali finali ottenuti ai fini del processo di approvazione normativa.

(77) L'eccezione dovrebbe consentire, tra l'altro, di condurre studi a sostegno delle approvazioni per la fissazione dei prezzi e il rimborso, come pure della fabbricazione o dell'acquisto di sostanze attive protette da brevetto al fine di ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio durante il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento, contribuendo all'ingresso sul mercato dei medicinali generici e biosimilari il primo giorno successivo alla scadenza del periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare e all'accesso tempestivo a tali prodotti.

(78) Le autorità competenti dovrebbero rifiutare la convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio che fa riferimento ai dati di un medicinale di riferimento soltanto sulla base dei motivi stabiliti nella presente direttiva. Lo stesso vale per qualsiasi decisione di rilascio, variazione, sospensione, limitazione o revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Le autorità competenti non possono basare le loro decisioni su altri motivi. In particolare, tali decisioni non dovrebbero fondarsi sullo status del brevetto o del certificato protettivo complementare del medicinale di riferimento. Da tali norme discende inoltre che la tutela dei diritti di proprietà intellettuale non è un motivo valido per rifiutare, revocare o sospendere le decisioni relative alle pertinenti approvazioni per la fissazione dei prezzi e il rimborso, alle procedure di valutazione delle tecnologie sanitarie o, se del caso, alla presentazione di domande di partecipazione a gare d'appalto. Gli Stati membri restano liberi di introdurre norme volte a garantire la disponibilità a fornire un medicinale sul loro mercato per il periodo di protezione del brevetto o del certificato protettivo complementare.

(79) L'approccio "One Health" è necessario al fine di affrontare la resistenza antimicrobica, una delle minacce sanitarie attuali più significative. Sono necessari livelli elevati di cooperazione tra i vari settori e a livello mondiale. La presente direttiva istituisce un'azione coordinata al fine di garantire la prevenzione e la riduzione al minimo dei rischi ambientali lungo l'intera catena di approvvigionamento e nell'uso e nello smaltimento degli antimicrobici, nonché di sensibilizzare i pazienti, i consumatori e gli operatori sanitari e promuovere un uso prudente e responsabile degli antimicrobici.

(80) Al fine di affrontare la sfida della resistenza antimicrobica, qualora una confezione di antimicrobici sia destinata a essere dispensata direttamente ai pazienti, gli antimicrobici dovrebbero essere confezionati in quantità adeguate al ciclo terapeutico pertinente per tale medicinale e le norme nazionali in materia di antimicrobici soggetti a prescrizione medica dovrebbero garantire che siano dispensati in modo corrispondente alle quantità descritte nella prescrizione medica.

(81) La fornitura di informazioni agli operatori sanitari e ai pazienti in merito all'uso, allo stoccaggio e allo smaltimento adeguati degli antimicrobici è una responsabilità congiunta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e degli Stati membri. Gli Stati membri dovrebbero garantire l'esistenza di un idoneo sistema di raccolta e gestione per tutti i medicinali inutilizzati o scaduti.

(82) I farmacisti e gli altri operatori sanitari dovrebbero svolgere un ruolo nella gestione antimicrobica, anche fornendo consulenza sull'uso prudente di antibiotici e altri antimicrobici, nonché sul loro corretto smaltimento.

(83) Sebbene la presente direttiva limiti l'uso di antimicrobici stabilendo categorie di antimicrobici soggetti a prescrizione medica, a causa della crescente resistenza antimicrobica nell'Unione, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere in considerazione ulteriori misure quali l'ampliamento del regime di prescrizione degli antimicrobici, iniziative per l'uso prudente degli antimicrobici negli ospedali, tenendo conto del fatto che l'uso combinato di diverse sostanze attive antimicrobiche può rappresentare un rischio particolare, una formazione sufficiente degli operatori sanitari in materia di gestione per quanto riguarda l'uso degli antimicrobici e l'uso obbligatorio di test diagnostici prima della prescrizione. Le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere in considerazione tali ulteriori misure in funzione del livello di resistenza antimicrobica nel loro territorio e delle esigenze dei pazienti. Per quanto riguarda gli antimicrobici per uso topico, gli Stati membri dovrebbero avere la possibilità di derogare allo status obbligatorio di "soggetto a prescrizione medica", anche tenendo conto della dose massima unica, della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica e di taluni tipi di confezionamento.

(84) L'inquinamento delle acque e dei suoli con residui farmaceutici è un problema ambientale emergente e vi sono evidenze scientifiche che la presenza di tali sostanze nell'ambiente a derivante dalla fabbricazione, dall'uso e dallo smaltimento delle stesse rappresenta un rischio per l'ambiente e la salute pubblica. Dalla valutazione della legislazione è emerso che è necessario rafforzare le misure esistenti per ridurre l'impatto del ciclo di vita dei medicinali sull'ambiente e sulla salute pubblica. Le misure previste dalla presente direttiva integrano la legislazione principale in materia ambientale, in particolare la direttiva 91/271/CEE del Consiglio[21] nonché le direttive 2000/60/CE[22] , 2006/118/CE[23], 2008/98/CE[24], 2008/105/CE[25], 2010/75/UE[26] e (UE) 2020/2184[27] del Parlamento europeo e del Consiglio.

---

21 Direttiva 91/271/CEE del Consiglio, del 21 maggio 1991, concernente il trattamento delle acque reflue urbane (GU L 135 del 30.5.1991, pag. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj).

22 Direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque (GU L 327 del 22.12.2000, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj).

23 Direttiva 2006/118/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, sulla protezione delle acque sotterranee dall'inquinamento e dal deterioramento (GU L 372 del 27.12.2006, pag. 19, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/118/oj).

24 Direttiva 2008/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 19 novembre 2008, relativa ai rifiuti e che abroga alcune direttive (GU L 312 del 22.11.2008, pag. 3, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj).

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

26 Direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 novembre 2010, relativa alle emissioni industriali e derivanti dall'allevamento di bestiame (prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento) (GU L 334 del 17.12.2010, pag. 17, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj).

27 Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano (GU L 435 del 23.12.2020, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj).

(85) Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'Unione dovrebbero comprendere una VRA e misure di attenuazione del rischio. Tuttavia, nel predisporre le loro VRA, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici e di medicinali biosimilari dovrebbero poter fare riferimento agli studi di VRA condotti per il medicinale di riferimento o a studi di VRA condotti per qualsiasi altro medicinale contenente le stesse sostanze attive. Lo stesso vale per i medicinali ibridi e i medicinali bioibridi nonché per i medicinali ad associazione fissa. Se i richiedenti non presentano una valutazione completa o sufficientemente motivata del rischio ambientale o non propongono misure di attenuazione del rischio per affrontare in misura sufficiente i rischi individuati nella VRA, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rifiutata. La VRA dovrebbe essere aggiornata non appena si rendano disponibili dati nuovi o conoscenze nuove in merito ai rischi pertinenti.

(86) I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero tenere conto delle procedure di valutazione del rischio di altri quadri giuridici dell'Unione che possono applicarsi alle sostanze chimiche in base al loro uso. Oltre alla presente direttiva, esistono quattro altri quadri giuridici principali: i) regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio[28] (sostanze chimiche industriali REACH); ii) regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio[29] (biocidi); iii) regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio[30] (pesticidi); e iv) regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio[31] (medicinali veterinari). Nella comunicazione sul Green Deal europeo dell'11 dicembre 2019, la Commissione ha proposto un approccio "una sostanza - una valutazione" per le sostanze chimiche, al fine di aumentare l'efficienza del sistema di registrazione, ridurre i costi e le sperimentazioni inutili sugli animali.

---

28 Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj).

29 Regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi (GU L 167 del 27.6.2012, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj).

30 Regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 ottobre 2009, relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE (GU L 309 del 24.11.2009, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj).

31 Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE (GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj).

(87) Le emissioni e gli scarichi di antimicrobici nell'ambiente a partire dai siti di fabbricazione possono portare alla resistenza antimicrobica, che è una preoccupazione globale indipendentemente dal luogo in cui si verificano le emissioni e gli scarichi. L'ambito di applicazione della VRA dovrebbe pertanto essere esteso al fine di coprire il rischio di selezione della resistenza antimicrobica durante l'intero ciclo di vita degli antimicrobici, compresa la fabbricazione. Al fine di specificare i dettagli tecnici per condurre la VRA, l'Agenzia dovrebbe emanare orientamenti su come misurare la resistenza antimicrobica diversa dalla resistenza agli antibiotici.

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

(89) Per i medicinali autorizzati prima dell'ottobre 2005, che non sono stati oggetto di una VRA, dovrebbero essere introdotte disposizioni specifiche per istituire un programma di definizione dell'ordine di priorità basato sul rischio per la presentazione o l'aggiornamento della VRA da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Per i medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi e per i medicinali ad associazione fissa per i quali il medicinale di riferimento sia stato autorizzato prima del 30 ottobre 2005 e sia incluso in tale programma, la VRA potrebbe essere presentata dopo che l'esito della VRA per il medicinale di riferimento pertinente sia stato reso pubblico dall'Agenzia, a meno che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati non abbiano partecipato a uno studio congiunto di VRA condotto per la sostanza attiva pertinente. Lo stesso dovrebbe valere per le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio relative a tali medicinali generici, biosimilari, ibridi e bioibridi e medicinali ad associazione fissa per i quali il medicinale di riferimento sia stato autorizzato prima del 30 ottobre 2005 e sia incluso in tale programma.

(90) L'Irlanda del Nord ha storicamente fatto affidamento sulla fornitura di medicinali da o attraverso parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. A seguito del recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica, al fine di prevenire carenze di medicinali e, in ultima analisi, garantire un livello elevato di tutela della salute pubblica, sono state messe in atto disposizioni specifiche. La presente direttiva sostituisce la direttiva 2001/83/CE elencata nell'allegato 2, punto 20, del protocollo su Irlanda/Irlanda del Nord ("Quadro di Windsor") e si applicherebbe pertanto al Regno Unito e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 5, paragrafo 4, del Quadro di Windsor, in combinato disposto con l'articolo 13, paragrafo 3, dello stesso. Per garantire che continuino ad avere efficacia le disposizioni specifiche già messe in atto, è pertanto opportuno stabilire che alcune disposizioni della presente direttiva non debbano applicarsi al Regno Unito e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord. È opportuno delegare alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea al fine di modificare o integrare alcune disposizioni, la cui applicazione è sospesa laddove la Commissione ritenga che il livello di tutela della salute pubblica garantito dal Regno Unito non sia più sostanzialmente equivalente a quello garantito all'interno dell'Unione o laddove la Commissione non disponga di informazioni sufficienti tali da consentire di stabilire se un livello di tutela della salute pubblica sostanzialmente equivalente sia garantito dal Regno Unito e che a tale situazione non sia stato posto rimedio nel termine specificato. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016[32]. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.

[32] GU L 123 del 12.5.2016, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/agree_interinstit/2016/512/oj.

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

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

(93) Al fine di evitare superflui oneri amministrativi e finanziari sia per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che per le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, è opportuno introdurre alcune misure di razionalizzazione, in linea con il principio del "digitale per default". Dovrebbe quindi essere introdotta la possibilità di presentare per via elettronica le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

(94) Come norma generale, non dovrebbero essere elaborati e presentati piani di gestione del rischio per i medicinali generici o per i medicinali biosimilari, considerando che il medicinale di riferimento dispone già di tale piano, fatta eccezione per casi specifici nei quali dovrebbe essere fornito un piano di gestione del rischio. Inoltre, i piani di gestione del rischio per i medicinali ibridi e per i medicinali bioibridi dovrebbero essere limitati alle differenze tra tali medicinali e il medicinale di riferimento, come indicato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda.

(95) Come norma generale, l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere rilasciata per un periodo illimitato. Qualora, a titolo di deroga, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale sia stata rilasciata per un periodo limitato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe poter presentare una domanda di rinnovo di tale autorizzazione. Le decisioni sui rinnovi dovrebbero basarsi solo su una nuova valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

(96) In caso di rischio per la salute pubblica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o le autorità competenti degli Stati membri o la Commissione dovrebbero poter imporre, di propria iniziativa, restrizioni urgenti legate alla sicurezza o all'efficacia. In tali casi, quando viene avviata la procedura di deferimento nell'interesse dell'Unione, si dovrebbe evitare qualsiasi duplicazione delle valutazioni.

(97) Per rispondere alle esigenze dei pazienti, un numero crescente di medicinali innovativi deriva da altri medicinali che possono essere fabbricati o sperimentati e disciplinati nel contesto di più di un quadro giuridico dell'Unione o è combinato con gli stessi. Analogamente, sempre più spesso uno stesso sito è soggetto alla vigilanza di autorità istituite nel contesto di diversi quadri giuridici dell'Unione. Per garantire una produzione e una sorveglianza sicure ed efficienti di tali prodotti e un'adeguata consegna ai pazienti, è importante garantire la coerenza tra tali quadri. La coerenza e un corretto allineamento possono essere garantiti soltanto attraverso una cooperazione adeguata nello sviluppo delle pratiche e dei principi applicati nel contesto dei diversi quadri giuridici dell'Unione. Una cooperazione adeguata dovrebbe pertanto essere integrata in diverse disposizioni della presente direttiva, come quelle relative ai pareri in materia di classificazione, alla sorveglianza o all'elaborazione di orientamenti.

(98) Per i prodotti che combinano un medicinale e un dispositivo medico compreso un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, è opportuno specificare l'applicabilità dei due quadri normativi, vale a dire il regolamento (UE) 2017/745[33] o (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio[34], a seconda dei casi, e garantire l'adeguata interazione tra la presente direttiva e i due altri quadri normativi applicabili. Lo stesso dovrebbe valere per le combinazioni di medicinali con prodotti diversi dai dispositivi medici.

---

33 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, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj).

34 Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 176, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj).

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

(100) Per garantire che le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, dispongano di tutte le informazioni necessarie per la loro valutazione dei medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, ossia medicinali presentati in una confezione con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, o da utilizzare con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta dati che dimostrano l'uso sicuro ed efficace del medicinale tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico o con il dispositivo medico-diagnostico *in vitro*. Le autorità competenti dello Stato membro o dell'Agenzia, a seconda dei casi, dovrebbero valutare il rapporto beneficio/rischio del medicinale, tenendo conto anche dell'uso del medicinale con il dispositivo medico o con il dispositivo medico-diagnostico *in vitro*.

(101) La presente direttiva chiarisce inoltre che un dispositivo medico che fa parte di una combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dovrebbe essere conforme ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 . Un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* deve soddisfare tutte le prescrizioni del regolamento (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, a seconda dei casi. Se l'azione di un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* non è accessoria a quella del dispositivo medico o del dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, il medicinale dovrebbe essere conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+] tenendo conto del suo utilizzo con il dispositivo medico o il dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, fatte salve le prescrizioni specifiche del regolamento (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, a seconda dei casi.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(102) Per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico, medicinali da utilizzare esclusivamente con dispositivi medici o dispositivi medico-diagnostici *in vitro* e combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, dovrebbero inoltre poter chiedere al richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere tutte le informazioni supplementari necessarie e detto richiedente dovrebbe essere tenuto a presentare le informazioni richieste. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* il cui uso non è accessorio a quello del dispositivo medico o del dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe presentare inoltre, su richiesta dell'Agenzia o delle autorità competenti degli Stati membri, a seconda dei casi, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico o al dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio post-autorizzativo del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche del regolamento (UE) 2026/…[+].

(103) Per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe assumersi altresì la responsabilità generale dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/… e dovrebbe garantire il coordinamento del flusso di informazioni tra i settori durante l'intera procedura di valutazione e il ciclo di vita del medicinale.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

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

(106) È noto che lo sviluppo dei prodotti farmaceutici è un settore nel quale né la scienza né la tecnologia restano ferme. Negli ultimi decenni sono state registrate categorie nuove di medicinali, quali i medicinali biologici, quelli biosimilari, o i medicinali per terapia avanzata e, in futuro, le terapie fagiche. Tali categorie di prodotti, in alcuni casi, richiedono norme adattate per tenere pienamente conto delle loro caratteristiche specifiche. Per tale motivo, un quadro giuridico lungimirante dovrebbe contemplare disposizioni che consentano tali quadri adattati, nel rispetto di criteri rigorosi e nel contesto di un conferimento di poteri alla Commissione guidato dal contributo scientifico dell'Agenzia.

(107) Gli adeguamenti richiesti per taluni medicinali o categorie di medicinali possono comportare prescrizioni specifiche e adeguamenti tecnici mirati delle prescrizioni rispetto ai medicinali standard. Potrebbero in particolare contemplare modifiche delle prescrizioni per il fascicolo per tali medicinali, il modo in cui i richiedenti dimostrano la loro qualità, sicurezza ed efficacia o controlli di fabbricazione personalizzati e prescrizioni in materia di buone prassi di produzione, nonché metodi di controllo supplementari prima e durante la somministrazione e l'uso. Tali adeguamenti non dovrebbero tuttavia andare al di là di quanto necessario per conseguire l'obiettivo dell'adeguamento alle caratteristiche o ai metodi specifici relativi al medicinale o alla categoria di medicinali interessati.

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

(109) Al fine di ottimizzare l'uso delle risorse sia per i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio che per le autorità competenti ed evitare la duplicazione delle valutazioni delle sostanze attive chimiche dei medicinali, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero potersi basare su un certificato del master file della sostanza attiva o un certificato di idoneità in relazione alla monografia della farmacopea europea, anziché presentare i dati pertinenti richiesti conformemente all'allegato II. L'Agenzia dovrebbe poter rilasciare un certificato del master file della sostanza attiva nei casi in cui i dati pertinenti sulla sostanza attiva in questione non sono già oggetto di una monografia della farmacopea europea o di un altro certificato del master file della sostanza attiva. Qualora un certificato di idoneità in relazione a una monografia della farmacopea europea o un certificato del master file della sostanza attiva siano utilizzati nell'ambito della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, dovrebbe essere possibile fornire ulteriori dati sulla qualità non contemplati da tali processi, nell'ambito del dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, per dimostrare l'idoneità della sostanza attiva nel contesto del suo uso previsto nel medicinale. Alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di stabilire la procedura per la valutazione unica di un master file di una sostanza attiva. Al fine di ottimizzare ulteriormente l'uso delle risorse, alla Commissione dovrebbe essere conferito il potere di consentire l'uso di un sistema di certificazione anche per master file delle qualità supplementari, ossia per sostanze attive diverse dalle sostanze attive chimiche o per altre sostanze presenti o utilizzate nella fabbricazione di un medicinale, richiesti ai sensi dell'allegato II, ad esempio nel caso di nuovi eccipienti, coadiuvanti, precursori radiofarmaceutici e intermedi di sostanze attive, quando l'intermedio è una sostanza attiva chimica di per sé o utilizzata in combinazione con una sostanza biologica.

(110) Il concetto di master file della tecnologia di piattaforma consente di fare affidamento su dati – comprendenti aspetti relativi alla qualità, alle informazioni non cliniche e a quelle cliniche – che sono stati sottoposti a valutazione preliminare in fase di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale. Le tecnologie di piattaforma comprendono, tra l'altro, sistemi di vettori virali e batterici, metodi basati sulle proteine ricombinanti, sequenze di acido nucleico, vettori virali e batterici e approcci di biologia sintetica quali oligonucleotidi e mRNA. Il master file della tecnologia di piattaforma che documenta la tecnologia di piattaforma dovrebbe essere certificato dall'Agenzia per consentirne utilizzi futuri. Nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i prodotti sviluppati e fabbricati utilizzando master file della tecnologia di piattaforma devono concentrarsi sulla personalizzazione della piattaforma per affrontare le caratteristiche particolari del medicinale in questione. Tale metodologia evita la duplicazione delle valutazioni e riduce al minimo la ripetizione degli studi, razionalizzando in tal modo i processi di sviluppo e di valutazione normativa dei medicinali. Un requisito fondamentale per l'applicazione efficace della tecnologia di piattaforma consiste nella presenza di un insieme comune di dati che rimanga applicabile a tutti i medicinali che utilizzano la stessa tecnologia. Per giustificare l'uso di un master file della tecnologia di piattaforma, i richiedenti sono tenuti a dimostrare l'applicabilità dell'insieme comune di dati, a motivare la piattaforma di sviluppo e fabbricazione e a fornire una giustificazione scientifica che sottolinei la pertinenza dei dati della piattaforma rispetto al medicinale in questione. Sebbene il titolare di un master file della tecnologia di piattaforma e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano necessariamente gli stessi, ad esempio alcune tecnologie di piattaforma possono derivare da attività accademiche di ricerca e sviluppo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che si basa su un master file della tecnologia di piattaforma dovrebbe restare pienamente responsabile della sua autorizzazione all'immissione in commercio, comprese le parti coperte dal master file.

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

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

(113) Le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero avere la facoltà di valutare ulteriori evidenze che possono incidere sul rapporto beneficio/rischio dei medicinali oltre a quanto fornito dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ove giustificato, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero poter raccomandare al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di variare i termini della sua autorizzazione all'immissione in commercio.

(114) I progressi scientifici e tecnologici nell'analisi dei dati e nell'infrastruttura dei dati forniscono un sostegno prezioso allo sviluppo, all'autorizzazione all'immissione in commercio e alla sorveglianza dei medicinali. La trasformazione digitale ha inciso sul processo decisionale normativo, rendendolo maggiormente basato sui dati e moltiplicando le possibilità di accesso alle evidenze da parte delle autorità di regolamentazione durante l'intero ciclo di vita di un medicinale. La presente direttiva riconosce la capacità delle autorità competenti degli Stati membri di accedere ai dati la cui presentazione avviene indipendentemente dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di analizzarli. Su tale base, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero prendere l'iniziativa di raccomandare l'aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto nel caso in cui nuovi dati sull'efficacia o sulla sicurezza incidano sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale.

(115) L'accesso ai dati sui singoli pazienti provenienti da studi clinici in formato strutturato che consenta di effettuare analisi statistiche può aiutare le autorità di regolamentazione a comprendere le evidenze presentate e orientare il processo decisionale normativo sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale. L'introduzione di tale possibilità nella legislazione è importante per consentire ulteriormente valutazioni del rapporto beneficio/rischio basate sui dati in tutte le fasi del ciclo di vita di un medicinale. La presente direttiva conferisce pertanto alle autorità competenti degli Stati membri il potere di richiedere, ove necessario, tali dati nell'ambito della valutazione delle domande iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio e delle domande dopo l'autorizzazione. Vista la natura sensibile dei dati sanitari, le autorità competenti dovrebbero salvaguardare le loro operazioni di trattamento e garantire che esse avvengano nel rispetto dei principi in materia di protezione dei dati quali i principi di liceità, correttezza, trasparenza, limitazione della finalità, minimizzazione dei dati, esattezza, limitazione della conservazione, integrità e riservatezza. Se il trattamento di dati personali è necessario ai fini della presente direttiva, tale trattamento dovrebbe avvenire conformemente al diritto dell'Unione in materia di protezione dei dati personali. Qualsiasi trattamento di dati personali a norma della presente direttiva dovrebbe aver luogo conformemente ai regolamenti (UE) 2016/679[35] e (UE) 2018/1725[36] del Parlamento europeo e del Consiglio.

---

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

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

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

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

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

(119) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali in commercio nell'Unione è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente. Per semplificare la segnalazione di sospette reazioni avverse i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri dovrebbero trasmettere le suddette informazioni unicamente alla rete per la raccolta e l'elaborazione dei dati della banca dati di farmacovigilanza dell'Unione di cui al regolamento (UE) 2026/…[+] ("banca dati EudraVigilance"). La banca dati EudraVigilance sarà in grado di trasmettere immediatamente le segnalazioni di sospette reazioni avverse ricevute dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio agli Stati membri nel cui territorio si sono verificate dette reazioni avverse. L'Agenzia dovrebbe poter, in consultazione con la Commissione, gli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, elaborare e pubblicare una guida dettagliata riguardante il monitoraggio delle pertinenti banche dati sulle reazioni avverse mantenute al di fuori dell'Unione e l'inserimento di informazioni pertinenti provenienti da tali banche dati nella banca dati EudraVigilance.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(120) Gli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero gestire un sistema di farmacovigilanza per raccogliere informazioni che siano utili per il monitoraggio dei medicinali, incluse informazioni su sospette reazioni avverse derivanti dall'utilizzo di un medicinale conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio così come da un utilizzo non conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi l'uso off-label, il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso e gli errori terapeutici da parte di pazienti e operatori sanitari. Gli errori a livello di prescrizione, dispensazione, conservazione, preparazione e somministrazione di un medicinale sono tipologie comuni di errori terapeutici. Le sospette reazioni avverse dovrebbero essere registrate e segnalate dagli Stati membri e dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alla banca dati EudraVigilance ai fini del monitoraggio della sicurezza dei medicinali. Le segnalazioni dovrebbero far parte della valutazione continua del rapporto beneficio/rischio dei medicinali. È opportuno includere sintesi di dati pertinenti ai fini del rapporto beneficio/rischio nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero inoltre registrare e comunicare informazioni sulle reazioni avverse nel contesto di studi dopo l'autorizzazione, compresi gli studi dopo l'autorizzazione in popolazioni specifiche come i pazienti pediatrici, ai fini della valutazione del rapporto beneficio/rischio.

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

(122) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero essere responsabili in modo proattivo di una farmacovigilanza continua in relazione ai medicinali che immettono in commercio, anche per un periodo di tempo congruo dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritirata o revocata.

(123) L'uso dei coloranti nei medicinali per uso umano e veterinario è attualmente disciplinato dalla direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[37] ed è limitato a quelli autorizzati a norma del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio[38] , le cui specifiche sono stabilite nel regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione[39]. L'uso degli eccipienti diversi dai coloranti nei medicinali è soggetto alle norme dell'Unione in materia di medicinali ed è valutato nell'ambito del profilo beneficio/rischio complessivo di un medicinale.

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

---

37 Direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (GU L 109 del 30.4.2009, pag. 10, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2009/35/oj).

38 Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli additivi alimentari (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).

39 Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

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

(126) Lo scopo principale delle normative sulla fabbricazione e sulla distribuzione dei medicinali è quello di assicurare la tutela della salute pubblica.

(127) Le autorizzazioni alla fabbricazione e alla distribuzione all'ingrosso devono essere soggette a determinate condizioni fondamentali ed è responsabilità dello Stato membro interessato verificarne il rispetto; ogni Stato membro deve riconoscere le autorizzazioni rilasciate dagli altri Stati membri.

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

(129) Vi possono essere casi in cui le attività di fabbricazione, inclusa la sperimentazione, dei medicinali devono aver luogo in siti vicini ai pazienti, tenendo conto delle proprietà specifiche del medicinale e di considerazioni in ordine alla sua qualità, sicurezza ed efficacia, ad esempio per gli ATMP con un breve periodo di validità, oppure quando la vicinanza al paziente che ha iniziato un trattamento o la personalizzazione per un singolo paziente vada a beneficio del paziente. In tali casi, può essere necessario decentrare la fabbricazione in più siti per raggiungere pazienti in tutta l'Unione. L'utilizzo della fabbricazione decentrata dovrebbe essere approvato, se ritenuto opportuno, dall'autorità competente dello Stato membro o dall'Agenzia durante la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio. Ove siano decentrate, le fasi di fabbricazione dovrebbero essere effettuate sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale autorizzato. I siti decentrati non dovrebbero essere tenuti ad ottenere un'autorizzazione alla fabbricazione distinta da quella rilasciata al sito centrale pertinente, ma dovrebbero essere registrati dall'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato nonché sottoposti alla sorveglianza da parte di tale autorità. Nel caso di medicinali contenenti una SoHo o costituiti o derivati da tale sostanza, i siti decentrati devono essere registrati come enti SoHO quali definiti nel regolamento (UE) 2024/1938 e conformemente al medesimo per le attività di riesame e valutazione dell'idoneità dei donatori, controllo dei donatori e raccolta, se del caso. Per quanto riguarda i siti decentrati che rientrano nell'ambito di applicazione di tale direttiva e che svolgono attività contemplate da altri atti giuridici dell'Unione, al fine di garantirne l'efficace funzionamento, le autorità competenti degli Stati membri responsabili della sorveglianza del sito centrale e dei siti decentrati dovrebbero cooperare e scambiare informazioni con le autorità che vigilano su tali attività a norma di altri atti giuridici dell'Unione. Tale cooperazione dovrebbe riguardare, se del caso, il coordinamento delle attività di autorizzazione, registrazione e sorveglianza, comprese le ispezioni congiunte, in relazione al sito centrale e ai siti decentrati, al fine di garantire l'efficienza di tali attività.

(130) È opportuno garantire la qualità dei medicinali fabbricati o disponibili nell'Unione esigendo che le sostanze attive che li compongono soddisfino i principi relativi alle buone prassi di fabbricazione per tali medicinali.

(131) La verifica del rispetto degli obblighi di legge in materia di fabbricazione, distribuzione e uso dei medicinali da parte dei soggetti pertinenti attraverso un sistema di sorveglianza è di fondamentale importanza per garantire che gli obiettivi della presente direttiva siano conseguiti in maniera efficace. Pertanto, le autorità competenti degli Stati membri dovrebbero avere il potere di effettuare ispezioni in loco o a distanza, nel contesto del sistema di sorveglianza in tutte le fasi della fabbricazione, della distribuzione e dell'uso dei medicinali o delle sostanze attive. È risultato necessario rafforzare le disposizioni dell'Unione in materia di ispezioni e creare una banca dati dell'Unione sui risultati di tali ispezioni. Le autorità competenti dello Stato membro dovrebbero avere la possibilità di basarsi sui risultati delle ispezioni condotte da autorità di regolamentazione affidabili non appartenenti all'Unione. Per mantenere l'efficacia delle ispezioni, le autorità competenti dovrebbero inoltre avere la possibilità di effettuare ispezioni congiunte e, laddove necessario, anche ispezioni senza preavviso.

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

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

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

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

(136) In relazione alla fornitura di medicinali al pubblico, una persona che si sposti all'interno dell'Unione ha il diritto di portare con sé una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti per il proprio uso personale. Dovrebbe essere parimenti possibile ad una persona stabilita in uno Stato membro ottenere una quantità ragionevole di medicinali da un altro Stato membro, qualora siano destinati al proprio uso personale.

(137) A norma del regolamento (UE) 2026/…[+], alcuni medicinali sono soggetti a un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. In tale contesto è necessario stabilire il regime di prescrizione dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali saranno adottatele decisioni dell'Unione.

(138) È altresì opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi al regime di prescrizione dei medicinali nell'Unione o nello Stato membro interessato, ispirandosi ai principi già definiti a questo proposito dal Consiglio d'Europa nonché ai lavori di armonizzazione svolti nell'ambito della convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961 e della convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope del 1971.

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

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

(141) Qualsiasi persona che partecipi alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali dovrebbe essere titolare di un'autorizzazione specifica. È opportuno dispensare da una speciale autorizzazione i farmacisti e le altre persone che sono autorizzate a fornire medicinali al pubblico e si limitano a tale attività. Al fine di garantire il controllo di tutta la catena di distribuzione dei medicinali, è tuttavia necessario che i farmacisti e le altre persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico tengano registri nei quali siano riportate le transazioni relative ai prodotti in entrata.

(142) Taluni Stati membri impongono determinati obblighi di servizio pubblico ai distributori all'ingrosso che forniscono medicinali ai farmacisti e alle altre persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico. Gli Stati membri in questione dovrebbero poter continuare ad applicare tali obblighi ai distributori all'ingrosso stabiliti nel loro territorio. Essi dovrebbero altresì poterli applicare ai titolari di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso che è stata rilasciata da un altro Stato membro purché non impongano obblighi più rigorosi di quelli che impongono ai propri distributori all'ingrosso e sempreché tali obblighi risultino giustificati da motivi di tutela della salute pubblica e siano proporzionati all'obiettivo di tale tutela.

(143) È opportuno stabilire norme relative alle modalità secondo cui deve essere realizzata l'etichettatura e redatto il foglio illustrativo. Il foglio illustrativo dovrebbe essere accessibile, facilmente leggibile e chiaramente comprensibile dagli utilizzatori, compresi in particolare i gruppi mirati di pazienti. Le scelte progettuali indelebili dovrebbero privilegiare la funzionalità e la leggibilità piuttosto che l'estetica.

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

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

(146) L'uso di possibilità elettroniche e tecnologiche per i fogli illustrativi diverse dal formato cartaceo può facilitare l'accesso ai medicinali e la loro distribuzione. Tale uso dovrebbe sempre garantire a tutti i pazienti informazioni di qualità uguale rispetto alle informazioni sul prodotto in formato cartaceo. Esso può altresì consentire altre forme di trasmissione di tali informazioni alle persone con menomazioni sensoriali, ad esempio attraverso mezzi audiovisivi o di altro tipo.

(147) Gli Stati membri presentano livelli diversi di alfabetizzazione digitale e di accesso a internet. Inoltre, le esigenze di pazienti e operatori sanitari possono differire. È pertanto necessario che gli Stati membri dispongano di discrezionalità in merito all'adozione di misure che consentono la messa a disposizione dei fogli illustrativi esclusivamente in formato elettronico per categorie specifiche di medicinali o per tutti i medicinali, garantendo nel contempo che nessun paziente sia lasciato indietro, tenendo conto delle esigenze delle diverse categorie di età e dei diversi livelli di alfabetizzazione digitale della popolazione e garantendo che le informazioni sui prodotti siano facilmente accessibili a tutti i pazienti. Ove opportuno, gli Stati membri dovrebbero valutare la messa a disposizione dei fogli illustrativi soltanto in formato elettronico, garantendo nel contempo il pieno rispetto delle norme in materia di protezione dei dati personali, vale a dire del regolamento (UE) 2016/679, e dovrebbero evitare l'identificazione, la profilazione o il tracciamento delle persone nonché aderire alle norme armonizzate elaborate a livello UE.

(148) Qualora gli Stati membri decidano che il foglio illustrativo debba essere messo a disposizione soltanto in formato elettronico, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati dovrebbero garantire che una versione cartacea del foglio illustrativo sia messa a disposizione dei pazienti su richiesta e a titolo gratuito. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero altresì garantire il rispetto di tutte le specifiche, gli standard comuni e il formato specificati dai pertinenti atti di esecuzione e orientamenti e che le informazioni in formato digitale siano facilmente accessibili a tutti i pazienti, ad esempio inserendo nel confezionamento secondario del prodotto un elemento leggibile digitalmente, ad esempio un codice QR, un codice a matrice di dati, un codice a barre o qualsiasi altra tecnologia adeguata che indirizzi il paziente alla versione elettronica del foglio illustrativo in modo semplice, agevole ed efficace.

(149) L'uso di confezioni multi-Paese che sono anche multilingue può essere uno strumento per l'accesso ai medicinali, in particolare per i mercati di piccole dimensioni e nei casi di emergenze di sanità pubblica. Qualora siano utilizzate tali confezioni, gli Stati membri dovrebbero poter altresì consentire l'uso sull'etichettatura e sul foglio illustrativo di una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multinazionale che è anche multilingue è commercializzata.

(150) La sicurezza dell'approvvigionamento a Malta continua a essere ostacolata dalla scarsa disponibilità di medicinali con foglio illustrativo disponibile nelle lingue ufficiali di tale Stato membro. Per tali ragioni si ritiene opportuno consentire alle autorità competenti di Malta di mantenere in vigore le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate, prorogate o mantenute in vigore a norma dell'articolo 126 quater della direttiva 2001/83/CE e che sono valide al momento dell'entrata in vigore della presente direttiva fino a quando le norme relative alle informazioni elettroniche sui prodotti non diventeranno applicabili in tutti gli Stati membri, tenendo conto anche dell'applicazione differita di tali norme per i medicinali già immessi in commercio.

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

(152) Per garantire l'esattezza delle informazioni relative al sostegno finanziario pubblico messe a disposizione del pubblico dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tali informazioni dovrebbero essere sottoposte a un audit da parte di un revisore esterno indipendente.

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

(154) La presente direttiva lascia impregiudicata l'applicazione delle misure adottate in forza della direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[40] o della direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[41]. Di conseguenza, le disposizioni della presente direttiva relative alla pubblicità dei medicinali dovrebbero essere considerate, se del caso, una *lex specialis* in relazione alla direttiva 2005/29/CE.

---

40 Direttiva 2006/114/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, concernente la pubblicità ingannevole e comparativa (GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2006/114/oj).

41 Direttiva 2005/29/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 maggio 2005, relativa alle pratiche commerciali sleali delle imprese nei confronti dei consumatori nel mercato interno e che modifica la direttiva 84/450/CEE del Consiglio e le direttive 97/7/CE, 98/27/CE e 2002/65/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 2006/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio ("direttiva sulle pratiche commerciali sleali") (GU L 149 dell'11.6.2005, pag. 22, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2005/29/oj).

(155) La pubblicità di medicinali, anche di medicinali non soggetti a prescrizione medica, potrebbe influire sulla salute pubblica e causare una distorsione della concorrenza. Pertanto, la pubblicità dei medicinali dovrebbe rispettare determinati criteri. Le persone autorizzate a prescrivere, somministrare o fornire medicinali possono valutare in modo appropriato le informazioni fornite nella pubblicità grazie alla loro conoscenza, formazione ed esperienza. Per le persone che non sono in grado di valutare correttamente il rischio associato all'impiego dei medicinali, la pubblicità può indurre a un uso scorretto o a un consumo eccessivo dei medicinali, che può essere dannoso per la salute pubblica. Dovrebbe inoltre essere vietata la pubblicità presso il pubblico di medicinali disponibili soltanto su prescrizione medica. Inoltre, devono essere vietate la distribuzione gratuita di campioni al pubblico per fini promozionali, nonché la televendita di medicinali ai sensi della direttiva 2010/13/UE del Parlamento europeo e del Consiglio[42]. È opportuno prevedere la possibilità di offrire campioni gratuiti di medicinali, a determinate condizioni restrittive, alle persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali affinché possano familiarizzarsi con le novità farmaceutiche ed acquisire esperienza circa il loro impiego.

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

(156) La pubblicità dei medicinali dovrebbe mirare a diffondere informazioni obiettive e imparziali su un medicinale. A tal fine, è espressamente vietato evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale o suggerire che un medicinale pubblicizzato potrebbe essere più sicuro o più efficace rispetto a un altro medicinale. Il confronto dei medicinali dovrebbe essere consentito soltanto se è basato su informazioni sostenute oggettivamente dai riassunti delle caratteristiche dei medicinali interessati. Tale divieto riguarda qualsiasi medicinale, inclusi i medicinali biosimilari, e pertanto sarebbe fuorviante suggerire nella pubblicità che un medicinale biosimilare non sia intercambiabile con il medicinale biologico di riferimento o con un altro medicinale biosimilare simile allo stesso medicinale biologico di riferimento. Ulteriori norme rigorose in materia di pubblicità negativa e comparativa rispetto a medicinali concorrenti dovrebbero mirare a vietare dichiarazioni che possano indurre in errore le persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o fornirli.

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

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

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

(160) Anche un incentivo minimo può portare a decisioni di parte per quanto riguarda il comportamento dei medici in materia di prescrizione. Pertanto, al fine di evitare conflitti di interesse, in assenza di norme nazionali che disciplinino la divulgazione dei trasferimenti di valore, gli Stati membri dovrebbero istituire e mantenere un elenco, accessibile al pubblico, dei link delle piattaforme di divulgazione gestite da associazioni di categoria o dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la segnalazione dei trasferimenti di valore in relazione alle attività pubblicitarie.

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

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

(163) Al fine di evitare gli sprechi, ridurre l'onere per l'ambiente, mitigare le carenze e risparmiare sui costi, è possibile consentire, a condizioni rigorose, la ridispensazione dei medicinali. Attraverso la pratica della ridispensazione, una farmacia può riprendere un medicinale che è già stato fornito a un paziente e ridispensarlo. Gli Stati membri dovrebbero garantire che la ridispensazione possa essere effettuata solo dalla stessa farmacia che ha inizialmente fornito il medicinale. Una farmacia dovrebbe essere autorizzata a ridispensare i medicinali a un singolo paziente identificato nominativamente solo sulla base di un consenso informato. Dovrebbe essere autorizzata la ridispensazione dei prodotti restituiti solo dopo che la farmacia ha verificato che il medicinale in questione non è un medicinale falsificato, che la data di scadenza non è stata superata e che il medicinale è stato conservato in condizioni adeguate. Per verificare questi parametri è possibile utilizzare strumenti quali un sacchetto a prova di manomissione e un registratore di temperatura. La farmacia dovrebbe registrare il medicinale e il destinatario a fini di ispezione. La ridispensazione potrebbe non essere fattibile per tutti i medicinali. Gli Stati membri dovrebbero essere in grado di individuare ed elencare nella legislazione nazionale quali medicinali specifici possono essere ridispensati al proprio interno, come i medicinali oncologici per uso orale, che potrebbero prevedere una categoria pilota. Gli Stati membri dovrebbero stabilire norme in materia di responsabilità per i potenziali danni derivanti dall'uso dei medicinali ridispensati qualora tali danni siano una conseguenza della mancata verifica dell'adeguatezza delle condizioni di conservazione o trasporto tra la dispensazione iniziale del medicinale e il suo ritorno in farmacia, o della mancata verifica che il medicinale ridispensato non sia stato falsificato. La presente disposizione non dovrebbe pregiudicare la possibilità per gli Stati membri di stabilire ulteriori condizioni restrittive in base alle quali i medicinali possono essere ridispensati. Gli Stati membri dovrebbero provvedere affinché la raccolta e la ridispensazione dei medicinali non siano utilizzate per ottenere vantaggi economici e consentire la penetrazione dei medicinali ridispensati nella catena di approvvigionamento.

(164) Al fine di garantire che le informazioni sull'uso dei medicinali nei pazienti pediatrici siano adeguatamente prese in considerazione al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per i nuovi medicinali o quando si sviluppano indicazioni pediatriche di medicinali già autorizzati protetti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare è necessario introdurre l'obbligo di presentare i risultati degli studi effettuati presso la popolazione pediatrica conformemente a un piano di indagine pediatrica approvato, oppure la prova dell'ottenimento di una deroga o un differimento, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oppure di una domanda riguardante una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione. Al fine di garantire che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativi all'impiego di un medicinale in pazienti pediatrici siano adeguati, le autorità competenti responsabili dell'autorizzazione di un medicinale dovrebbero verificare che gli studi effettuati si conformino al piano di indagine pediatrica approvato o se eventuali deroghe o differimenti siano stati concessi, al momento della convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

(167) Al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione della presente direttiva, è opportuno attribuire alla Commissione competenze di esecuzione per: stabilire i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera, specificare il contenuto e il formato per la raccolta e comunicazione dei dati sugli ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera, stabilire le modalità pratiche per lo scambio di conoscenze tra i titolari di un'approvazione dell'esenzione ospedaliera e le modalità per la preparazione e per l'uso di ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera, su base non ripetitiva; stabilire il contenuto e il formato della richiesta di ricorso alla fabbricazione decentrata e specificare l'applicazione della fabbricazione decentrata; stabilire un elenco dei coloranti autorizzati per l'uso nei medicinali diversi da quelli inclusi nell'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati e adottare decisioni sull'eventuale aggiunta di un colorante a tale elenco; adottare decisioni sulle domande, dopo aver ricevuto il parere del comitato per i medicinali per uso umano o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, e dopo aver ottenuto il parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano, in particolare nel caso di posizioni divergenti degli Stati membri in una procedura decentrata o di mutuo riconoscimento o in relazione all'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, nel caso di decisioni divergenti degli Stati membri in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, alla variazione, sospensione o revoca della stessa o al riassunto delle caratteristiche del prodotto, o nel caso di posizioni divergenti degli Stati membri nel contesto di un deferimento nell'interesse dell'Unione o di una procedura d'urgenza dell'Unione o di una procedura per l'azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza o in seguito alla presentazione di una relazione finale concernente studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione; stabilire i principi e il formato per le informazioni da comunicare sul sostegno finanziario pubblico ricevuto;

stabilire norme e formati comuni per la versione elettronica del foglio illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura, stabilire criteri per la fornitura di tali informazioni sul prodotto attraverso piattaforme digitali e servizi digitali sicuri, nonché per la fornitura, l'istituzione, la gestione e l'accessibilità di tali piattaforme e servizi digitali, stabilire le procedure per convalidare la versione elettronica dei fogli illustrativi e metterli a disposizione dei pazienti, specificare le informazioni presenti sul confezionamento relative alle modalità di accesso alla versione elettronica del foglio illustrativo e specificare i dettagli su come includere il simbolo mondiale della resistenza antimicrobica comunemente riconosciuto nel foglio illustrativo e le informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'importanza di un uso e di uno smaltimento adeguati degli antimicrobici; armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva stabilendo il contenuto e le norme in materia di gestione del master file del sistema di farmacovigilanza, i requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, le norme in materia di uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento di tali attività, i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati EudraVigilance, il formato e il contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse, il formato e il contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio in formato elettronico, il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione; stabilire un elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni da utilizzare in medicinali tradizionali di origine vegetale; includere un paese terzo in un elenco dopo aver valutato se il suo quadro normativo applicabile alle sostanze attive esportate nell'Unione e applicare le prescrizioni pertinenti; e specificare il disegno e i requisiti tecnici, elettronici e crittografici per la verifica dell'autenticità del logo comune che deve essere visibile sul sito web per la vendita a distanza di medicinali al pubblico. È opportuno che tali competenze siano esercitate conformemente al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio[43].

---

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

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

(169) Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione dovrebbe adottare un progetto di decisione in merito al deferimento o alla domanda in questione. In casi debitamente giustificati, la Commissione dovrebbe poter rinviare il parere del comitato per i medicinali per uso umano o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento, all'Agenzia o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, per un ulteriore esame. Il progetto di decisione della Commissione può discostarsi dal parere del comitato per i medicinali per uso umano. La Commissione dovrebbe adottare la decisione finale mediante atti di esecuzione dopo aver ottenuto il parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano. Tenendo conto della necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti, è opportuno riconoscere che il presidente del comitato permanente per i medicinali per uso umano utilizzerà i meccanismi disponibili a norma del regolamento (UE) n. 182/2011 e in particolare la possibilità di ottenere il parere del comitato con procedura scritta ed entro termini rapidi che, in linea di principio, non superano i 10 giorni di calendario.

(170) È opportuno delegare alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea per adottare le necessarie modifiche dell'allegato II al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnico; per modificare gli allegati I e VI al fine di adeguarli al progresso scientifico e tecnico, nonché modificare le prescrizioni per la VRA con riguardo all'obbligo di indicare se il medicinale o uno qualsiasi dei suoi principi o dei suoi altri componenti è un agente attivo sul sistema endocrino o è stato classificato in una delle classi di pericolo di cui alla presente direttiva, all'obbligo di includere nella VRA misure di attenuazione del rischio per evitare o limitare le emissioni nell'ambiente dei principi e dei componenti dei medicinali elencati come inquinanti nella specifica legislazione dell'Unione e spiegare come tali misure possano affrontare i rischi individuati per l'ambiente, l'obbligo di includere nella VRA per gli antimicrobici una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto all'intera catena di approvvigionamento e fabbricazione nonché all'uso e allo smaltimento dell'antimicrobico e l'obbligo di aggiornare la VRA con tutte le informazioni pertinenti, comprese quelle provenienti dal monitoraggio ambientale, da studi di ecotossicità, da valutazioni del rischio ai sensi di altri atti giuridici dell'Unione e dati sull'esposizione ambientale o, per VRA specifiche, o con informazioni che sono state individuate come mancanti per medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente; modificare l'elenco delle informazioni di etichettatura di cui all'allegato IV al fine di tener conto del progresso scientifico o delle esigenze dei pazienti; modificare l'elenco dei medicinali o delle categorie di medicinali di cui all'allegato VII al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico; modificare alcune definizioni al fine di tener conto del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale senza modificare l'ambito di applicazione delle definizioni stesse; e modificare le prescrizioni per quanto riguarda il grado di diluizione di un medicinale omeopatico per garantire la sua sicurezza come previsto dalla presente direttiva al fine di tener conto del progresso scientifico.

È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.

(171) È opportuno delegare alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea al fine di integrare determinati elementi non essenziali della presente direttiva riguardo alla specificazione del contenuto e del formato delle monografie di VRA, delle procedure per l'adozione e l'aggiornamento delle monografie di VRA, delle procedure per la presentazione delle informazioni, degli studi e dei dati, dei criteri basati sul rischio per la selezione e la definizione dell'ordine di priorità delle sostanze attive in relazione alle monografie di VRA e il ricorso a monografie di VRA nel contesto di domande nuove di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali a sostegno della VRA per tali medicinali; alla specificazione della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della sostanza attiva, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file della sostanza attiva e del relativo certificato, dell'accesso al master file della sostanza attiva e alla relativa relazione di valutazione; alla specificazione dei master file delle qualità supplementari destinati a fornire informazioni su un componente di un medicinale, della procedura per l'esame della domanda di certificato del master file della qualità, della pubblicazione di tali certificati, della procedura per le modifiche del master file della qualità e del relativo certificato e dell'accesso al master file delle qualità supplementari e alla relativa relazione di valutazione; all'individuazione delle sostanze alle quali si applicano le disposizioni relative al master file della qualità supplementare; alla determinazione delle situazioni nelle quali possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione; alla definizione del quadro adatto per i medicinali o le categorie di medicinali elencati nell'allegato VII, nonché la documentazione da presentare a tale riguardo; alla redazione di un elenco ridotto di informazioni obbligatorie di etichettatura di cui all'allegato IV che figurano sul confezionamento secondario delle confezioni multi-Paese che sono anche multilingue; alla redazione di norme dettagliate per le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV che stabiliscono le caratteristiche e le specifiche tecniche dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza che consente la verifica dell'autenticità dei medicinali e l'identificazione delle singole confezioni e che stabiliscono gli elenchi dei medicinali o delle categorie di medicinali che, nel caso di medicinali soggetti a prescrizione medica, non recano le caratteristiche di sicurezza e, nel caso di medicinali non soggetti a prescrizione medica, recano le caratteristiche di sicurezza;

alla specificazione delle esenzioni alle variazioni e delle categorie in cui le variazioni dovrebbero essere classificate e alla definizione delle procedure per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, nonché alla specificazione delle condizioni e delle procedure per la cooperazione con paesi terzi e organizzazioni internazionali per l'esame delle domande relative a tali variazioni; alla specificazione dei criteri e delle verifiche in relazione alla valutazione della natura potenzialmente falsificata dei medicinali; alla specificazione della notificazione annuale che la persona qualificata è tenuta ad effettuare nei confronti dell'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato in merito all'elenco delle modifiche intervenute per quanto riguarda le informazioni fornite nel modulo di registrazione che si riferiscono a tale sito; alla specificazione dei principi delle buone prassi di fabbricazione e distribuzione dei medicinali e delle sostanze attive, in linea con altri principi di buona prassi stabiliti a norma di qualsiasi altro quadro giuridico dell'Unione, nonché le norme applicabili agli eccipienti per quanto riguarda la valutazione formale del rischio volta ad accertare le buone prassi di fabbricazione appropriate tenendo conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di casi pregressi di difetti di qualità; alla previsione dei principi applicabili al sistema di sorveglianza, alle ispezioni congiunte, allo scambio di informazioni e alla cooperazione nel coordinamento delle ispezioni nel contesto del sistema di sorveglianza e alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti, nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016. In particolare, al fine di garantire la parità di partecipazione alla preparazione degli atti delegati, il Parlamento europeo e il Consiglio ricevono tutti i documenti contemporaneamente agli esperti degli Stati membri, e i loro esperti hanno sistematicamente accesso alle riunioni dei gruppi di esperti della Commissione incaricati della preparazione di tali atti delegati.

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

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

(174) Conformemente all'articolo 42, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2018/1725, il Garante europeo della protezione dei dati è stato consultato e ha formulato il suo parere il 19 giugno 2023.

(175) Conformemente alla dichiarazione politica comune del 28 settembre 2011 degli Stati membri e della Commissione sui documenti esplicativi[44], gli Stati membri si sono impegnati ad accompagnare, in casi giustificati, la notifica delle loro misure di recepimento con uno o più documenti che chiariscano il rapporto tra gli elementi costitutivi di una direttiva e le parti corrispondenti degli strumenti nazionali di recepimento. Per quanto riguarda la presente direttiva, il legislatore ritiene che la trasmissione di tali documenti sia giustificata,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

[44] GU C 369 del 17.12.2011, pag. 14.

Capo I

Oggetto, ambito di applicazione e definizioni

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

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

2. La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio.

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

4. Qualora un prodotto che rientra nella definizione di medicinale ai sensi della presente direttiva rientri anche nella definizione contenuta in un altro atto giuridico dell'Unione e vi sia un conflitto tra le norme applicabili a tale prodotto ai sensi della presente direttiva e dell'altro atto giuridico dell'Unione, prevalgono le norme stabilite della presente direttiva.

5. Fatta eccezione per l'articolo 2, la presente direttiva non si applica:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica o, se previsto dal diritto nazionale, in base a istruzioni scritte di un medico, al fine di soddisfare le esigenze speciali di un singolo paziente ("formule magistrali");

b) ai medicinali preparati in farmacia conformemente alla farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia ("formule officinali").

Le formule magistrali o le formule officinali non comprendono i medicinali elencati all'allegato I, punti 1 e 2, del regolamento (UE) 2026/…[+].

6. La presente direttiva non si applica:

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

b) alle sostanze di origine umana (*substances of human origin* – SoHO), a meno che non rientrino nella definizione di medicinale per terapia avanzata (*advanced therapy medicinal product* – ATMP) o di medicinale derivato da SoHO diverso dagli ATMP.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

7. Ferme restando le norme di cui al regolamento (UE) 2024/1938, anche per quanto riguarda il principio della donazione volontaria e gratuita, la presente direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati lasciano impregiudicata l'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di SoHO o cellule animali nonché la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti, costituiti da o derivati da tali sostanze o cellule, per motivi non contemplati dalla presente direttiva o da detti regolamenti.

   Gli Stati membri comunicano alla Commissione tali legislazioni nazionali.

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

9. La presente direttiva non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi.

   Gli Stati membri comunicano alla Commissione tali legislazioni nazionali.

Articolo 2

Formule magistrali e formule officinali

1. Uno Stato membro può consentire a una farmacia di fornire formule officinali a un ospedale da essa servito, su richiesta di tale ospedale.

   Tale fornitura è soggetta all'approvazione dell'autorità competente dello Stato membro interessato.

2. Ove necessario al fine di garantire la disponibilità di una formula magistrale per soddisfare le esigenze speciali di singoli pazienti, gli Stati membri possono consentire alle farmacie di preparare formule magistrali in anticipo, ove debitamente giustificato, sulla base di prescrizioni o istruzioni mediche previste, a seconda dei casi, destinate a tali pazienti.

In tali casi, le formule magistrali sono effettuate:

a) fino ai sette giorni successivi; o

b) se debitamente giustificato e tenendo conto delle proprietà del medicinale, fino alle tre settimane successive.

Gli Stati membri provvedono affinché le farmacie tengano un registro delle formule magistrali effettuate in anticipo ai sensi del presente paragrafo, ivi compresa la relativa motivazione, e affinché la documentazione pertinente sia prontamente disponibile a fini di verifica.

Articolo 3

ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera

1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 1, unicamente il presente articolo si applica agli ATMP preparati all'interno dello Stato membro su base non ripetitiva conformemente alle prescrizioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo e utilizzati in un ospedale all'interno di detto Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a soddisfare le esigenze di un singolo paziente ("ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera").

2. Gli Stati membri provvedono affinché la fabbricazione e l'uso di un ATMP preparato in regime di esenzione ospedaliera siano subordinati all'approvazione dell'autorità competente dello Stato membro ("approvazione dell'esenzione ospedaliera"). Gli Stati membri notificano qualsiasi approvazione di questo tipo all'Agenzia, così come ogni loro modifica successiva.

La domanda per l'approvazione dell'esenzione ospedaliera è presentata all'autorità competente dello Stato membro in cui è ubicato l'ospedale.

3. Gli Stati membri provvedono affinché gli ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera soddisfino prescrizioni che sono equivalenti alle buone prassi di fabbricazione e alle prescrizioni per gli ATMP di cui, rispettivamente, all'articolo 163 della presente direttiva e all'articolo 15 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio[45], nonché prescrizioni in materia di farmacovigilanza che sono equivalenti a quelle previste a livello di Unione a norma del regolamento (UE) 2026/…[+].

4. Gli Stati membri provvedono affinché i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia degli ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera, nonché tutti gli altri dati pertinenti specificati negli atti di esecuzione di cui al paragrafo 7, siano raccolti dal titolare dell'approvazione dell'esenzione ospedaliera e dallo stesso comunicati alle autorità competenti degli Stati membri almeno una volta l'anno. I dati sono raccolti e comunicati in un modo strutturato e standardizzato che garantisce risultati e conclusioni solidi, affidabili e comparabili.

---

[45] Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj).

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Le autorità competenti degli Stati membri riesaminano i dati e verificano la conformità degli ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera alle prescrizioni di cui al paragrafo 3.

Su richiesta, le autorità competenti dello Stato membro o l'Agenzia offrono consulenza in ambito scientifico e normativo agli sviluppatori di ATMP per quanto riguarda la preparazione e l'uso di ATMP in regime di esenzione ospedaliera, nonché ai titolari delle approvazioni dell'esenzione ospedaliera per quanto riguarda l'ulteriore sviluppo dei loro ATMP e, se del caso, allo scopo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'Unione.

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

6. L'autorità competente dello Stato membro che ha approvato l'esenzione ospedaliera trasmette annualmente all'Agenzia i dati relativi all'uso, alla sicurezza e all'efficacia dell'ATMP preparato in regime di esenzione ospedaliera. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un archivio di tali dati, compreso un meccanismo di presentazione elettronica.

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

a) i dettagli della domanda di approvazione dell'esenzione ospedaliera di cui al paragrafo 2, secondo comma, comprese le evidenze relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia degli ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera ai fini dell'approvazione in questione e delle successive modifiche;

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

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

d) le modalità per la preparazione e per l'uso di ATMP preparati in regime di esenzione ospedaliera su base non ripetitiva.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

8. Entro il … [cinque anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e successivamente ogni cinque anni, l'Agenzia presenta alla Commissione una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle approvazioni delle esenzioni ospedaliere. Le relazioni sono elaborate sulla base dei contributi degli Stati membri e dei dati di cui al paragrafo 4 e sono rese pubbliche.

Articolo 4

Esenzioni in determinate circostanze

1. Per soddisfare esigenze speciali, uno Stato membro può esentare dagli obblighi della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata o ad una prevista ordinazione leale e non sollecitata, elaborati o utilizzati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati a soddisfare le esigenze speciali di singoli pazienti sotto la personale e diretta responsabilità di tale operatore sanitario autorizzato. Tuttavia, in tal caso, lo Stato membro incoraggia gli operatori sanitari e i pazienti a comunicare i dati sulla sicurezza dell'uso di tali medicinali all'autorità competente di tale Stato membro conformemente all'articolo 100.

   Per i medicinali allergeni forniti a norma del presente paragrafo, l'autorità competente dello Stato membro può chiedere la presentazione di informazioni pertinenti conformemente all'allegato II.

2. In casi debitamente giustificati, laddove uno Stato membro ritenga che altre misure siano insufficienti a garantire la disponibilità di medicinali specifici o di alternative adeguate per i pazienti in tale Stato membro, esso può consentire temporaneamente la preparazione e la fornitura di medicinali per:

   a) attenuare o risolvere una carenza in tale Stato membro;

b) rispondere alle esigenze specifiche dei pazienti in tale Stato membro nel caso in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale sia stata ritirata su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi non connessi alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia di tale medicinale; o

c) rispondere alle esigenze specifiche dei pazienti in tale Stato membro, nel caso in cui vi sia un medicinale autorizzato nell'Unione che non presenta tuttavia la forma farmaceutica, la formulazione o il dosaggio specifici necessari a rispondere a tali esigenze.

Le esenzioni di cui al presente paragrafo si applicano soltanto nella misura necessaria a soddisfare le esigenze specifiche dei pazienti nello Stato membro interessato e soltanto laddove:

a) non vi siano medicinali alternativi adeguati autorizzati nell'Unione; o

b) tale alternativa esista, ma non sia disponibile all'interno dello Stato membro in questione o non possa essere fornita conformemente al paragrafo 1 del presente articolo.

Inoltre, ai fini del primo comma, lettera a), l'esenzione si applica unicamente se la carenza in tale Stato membro non possa essere risolta mediante azioni coordinate a livello dell'Unione.

Lo Stato membro si adopera, per quanto possibile, ad affrontare la carenza di cui al primo comma, lettera a), applicando la presente direttiva e il regolamento (UE) 2026/…[+], prima di ricorrere al presente paragrafo. Considerazioni di natura meramente finanziaria non costituiscono esigenze specifiche per giustificare l'applicazione del presente paragrafo.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Per i medicinali preparati e forniti conformemente al presente paragrafo, lo Stato membro provvede a che:

a) la preparazione del medicinale sia approvata dall'autorità competente di tale Stato membro sulla base di una valutazione del caso e per motivi di salute pubblica;

b) nel caso di carenza di cui al primo comma, lettera a), l'approvazione di cui alla lettera a) del presente comma sia revocata quando la carenza è risolta o quando il medicinale può essere fornito conformemente al paragrafo 1;

c) nei casi diversi dalle carenze di cui al primo comma, lettere b) e c), l'approvazione di cui alla lettera a) del presente comma sia limitata nel tempo, la necessità dell'esenzione sia valutata a intervalli opportuni e l'approvazione sia revocata senza indebito ritardo quando un medicinale adeguato è autorizzato nell'Unione ed è disponibile all'interno dello Stato membro in questione oppure qualora il medicinale possa essere fornito conformemente al paragrafo 1;

d) sia in atto un'adeguata vigilanza da parte dell'autorità competente di tale Stato membro e, in particolare, siano monitorate e valutate tutte le questioni relative alla qualità e alla sicurezza del medicinale;

e) l'impianto che prepara il medicinale rispetti i principi sulle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163;

f) la qualità, la sicurezza e l'efficacia nonché il rapporto beneficio/rischio favorevole del medicinale siano confermati dall'autorità competente di tale Stato membro;

g) il prodotto sia fornito ai pazienti sotto la sorveglianza di un operatore sanitario autorizzato.

3. Gli Stati membri possono esentare temporaneamente dagli obblighi della presente direttiva i medicinali fabbricati e forniti esclusivamente alle forze armate per scopi militari o di difesa e preparati sotto la responsabilità dell'autorità nazionale preposta alle questioni militari o di difesa sulla base di monografie nazionali per la fabbricazione e la valutazione della qualità di tali medicinali.

4. Fatto salvo l'articolo 30 del regolamento (UE) 2026/…[+], gli Stati membri possono autorizzare temporaneamente l'uso e la distribuzione di un medicinale non autorizzato in risposta alla dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

5. Gli Stati membri provvedono affinché, a prescindere dal fatto che sia stata ottenuta o meno un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i fabbricanti e gli operatori sanitari non siano soggetti alla responsabilità civile o amministrativa per tutte le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso è raccomandato o prescritto da un'autorità competente di uno Stato membro in risposta a una dispersione sospettata o confermata di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Il paragrafo 5 del presente articolo non incide sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi di cui alla direttiva (UE) 2024/2853 del Parlamento europeo e del Consiglio[46].

Articolo 5

Definizioni

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

1) "medicinale" o "medicinale per uso umano":

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

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

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

a) umana, quali tessuti e cellule umani, sangue umano, secrezioni umane e derivati del sangue umano;

[46] Direttiva (UE) 2024/2853 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2024, sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi, che abroga la direttiva 85/374/CEE del Consiglio (GU L, 2024/2853, 18.11.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2024/2853/oj).

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

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

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

e) microrganismi, quali batteri, virus e protozoi;

f) funghi, ad esempio microfunghi (lievito);

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

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

5) "prodotto intermedio": qualsiasi materia parzialmente trattata che deve subire ulteriori fasi di fabbricazione prima di diventare un medicinale sfuso o un medicinale finito;

6) "eccipiente": qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva;

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

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

9) "medicinale per terapia avanzata combinato" o "ATMP combinato": un medicinale per terapia avanzata combinato quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera d), del regolamento (CE) n. 1394/2007, anche quando un medicinale di terapia genica costituisce parte di un medicinale per terapia avanzata combinato;

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

11) "non clinico": in relazione a uno studio o a una prova, uno studio o una prova *in vitro*, *ex vivo*, *in silico* o *in chemico*, o una prova *in vivo* non eseguita su esseri umani, concernente l'indagine sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicinale, ad esempio, nella loro forma sia semplice che complessa, saggi basati su cellule umane, sistemi microfisiologici, compresi organi su chip (*organ-on-chip*), modellazione computerizzata e altri metodi *in silico*, altri metodi di prova basati sulla biologia umana o non umana e prove su animali;

12) "medicinale di riferimento": un medicinale che è o è stato autorizzato da uno Stato membro o dalla Commissione a norma dell'articolo 6, conformemente all'articolo 7;

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

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

15) "medicinale biosimilare": un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento e che ha lo stesso dosaggio, la stessa forma farmaceutica e la stessa via di somministrazione;

16) "lettera di accesso": un documento originale, firmato dal proprietario dei dati o dal suo rappresentante, che consente all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, o alla Commissione di utilizzare i dati a vantaggio di terzi per i fini della presente direttiva;

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

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

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

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

21) "kit per preparazione radiofarmaceutica": qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;

22) "precursore di radionuclidi": qualsiasi radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

23) "antimicrobico": qualsiasi medicinale con un'azione diretta sui microrganismi, utilizzato per il trattamento o la prevenzione di infezioni o malattie infettive, che comprende gli antibiotici, gli antivirali, gli antimicotici e gli antiprotozoari;

24) "resistenza antimicrobica": capacità di un microrganismo di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di agente antimicrobico che è generalmente sufficiente, o che lo è stata in precedenza, a inibire la crescita o uccidere tale microrganismo;

25) "combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico": una combinazione di un medicinale con un dispositivo medico, se:

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

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

26) "medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*": un medicinale presentato in una confezione con un dispositivo medico o destinato ad essere utilizzato con un dispositivo medico specifico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, e menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;

27) "combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico": una combinazione specifica di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico o da un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, destinati ad essere utilizzati in tale combinazione conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

28) "dispositivo medico": un dispositivo medico quale definito all'articolo 2, punto 1), del regolamento (UE) 2017/745;

29) "dispositivo medico-diagnostico *in vitro*": un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* quale definito all'articolo 2, punto 2), del regolamento (UE) 2017/746;

30) "medicinale immunologico":

a) un vaccino, un medicinale allergene o un altro medicinale che genera una risposta immunitaria attiva e specifica;

b) un medicinale costituito da tossine, sieri, anticorpi policlonali o monoclonali o altre immunoglobuline e utilizzato allo scopo di indurre un'immunità passiva o diagnosticare lo stato di immunità;

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

32) "medicinale di terapia genica": un medicinale, diverso dai vaccini contro le malattie infettive, contenente o costituito da:

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

b) un acido nucleico ricombinante o sintetico utilizzato negli esseri umani o somministrato a questi al fine di regolare, sostituire o aggiungere una sequenza genetica che ne medi l'effetto mediante la trascrizione o traduzione a lunga durata del materiale genetico trasferito oppure contenente o costituito da cellule che sono state sottoposte a tali modifiche;

33) "medicinale di terapia cellulare somatica": un medicinale biologico avente le caratteristiche seguenti:

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

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

34) "tecnologia di piattaforma": una tecnologia o una raccolta di tecnologie che può essere incorporata in uno o più medicinali, o utilizzata da essi, che è completa, ben definita, riproducibile e standardizzata, che è utilizzata per sostenere lo sviluppo, il processo di fabbricazione o il controllo della qualità dei medicinali, che si basa su conoscenze preliminari e che è istituita conformemente a principi scientifici per cui esiste una ragionevole certezza scientifica che restino immutati in tutti i medicinali;

35) "master file della tecnologia di piattaforma": un documento, preparato dal proprietario della tecnologia di piattaforma, che contiene una descrizione particolareggiata della tecnologia di piattaforma;

36) "medicinale derivato da sostanze di origine umana diverso dagli ATMP": qualsiasi medicinale contenente una SoHO, diversa da tessuti e cellule, oppure costituito o derivato da essa, che sia di coerenza standardizzata e sia preparato mediante:

    a) un metodo che comporta un processo industriale comprendente la messa in comune di donazioni; o

    b) un procedimento che estrae un principio attivo dalla SoHO o trasforma la SoHO modificandone le proprietà intrinseche;

37) "sostanza di origine umana" o "SoHO": una sostanza di origine umana quale definita all'articolo 3, punto 1), del regolamento (UE) 2024/1938;

38) "piano di gestione del rischio": una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;

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

40) "valutazione del rischio ambientale" o "VRA": la valutazione del rischio per l'ambiente o del rischio per la salute pubblica derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente a seguito dell'uso e dello smaltimento dello stesso e l'individuazione di misure di prevenzione, limitazione e attenuazione del rischio, e per gli antimicrobici una valutazione anche del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto alla fabbricazione nonché all'uso e allo smaltimento di tale medicinale;

41) "rischi connessi all'utilizzo del medicinale": ogni rischio

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

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

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

42) "master file della sostanza attiva": documentazione preparata dal fabbricante della sostanza attiva contenente informazioni e documenti sulla qualità di una sostanza attiva, compresa una descrizione particolareggiata del processo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e del processo di convalida;

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

44) "popolazione pediatrica": la parte della popolazione dalla nascita fino a 18 anni;

45) "prescrizione medica": ogni prescrizione medica che è rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;

46) "abuso di medicinali": l'uso volutamente eccessivo di medicinali, prolungato o sporadico, correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico;

47) "rapporto beneficio/rischio": una valutazione degli effetti terapeutici positivi di un medicinale rispetto ai rischi di cui al punto 41), lettera a);

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

49) "foglio illustrativo": un foglio contenente informazioni destinate all'utilizzatore che accompagna il medicinale;

50) "confezionamento secondario": il confezionamento in cui è contenuto il confezionamento primario;

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

52) "etichetta": le informazioni riportate sul confezionamento primario o sul confezionamento secondario;

53) "denominazione del medicinale":

    a) un nome di fantasia che non è confondibile con la denominazione comune, o

    b) una denominazione comune o una denominazione scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

54) "denominazione comune": la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per una sostanza attiva;

55) "dosaggio": per quanto riguarda un medicinale, il tenore in sostanze attive di un medicinale, espresso in quantità per unità di dose, per unità di volume o per unità di peso in funzione della forma farmaceutica;

56) "medicinale falsificato": qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione circa:

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

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

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

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

57) "emergenza di sanità pubblica": un'emergenza di sanità pubblica riconosciuta a livello dell'Unione dalla Commissione a norma dell'articolo 23, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2022/2371;

58) "soggetto senza scopo di lucro": una persona fisica o giuridica che non realizza o non è destinata a realizzare profitti o che non è controllata direttamente o indirettamente da un soggetto a scopo di lucro e che non ha concluso alcun accordo con tale soggetto in merito alla sponsorizzazione dello sviluppo del medicinale o alla partecipazione a tale sviluppo e, nel caso di una persona giuridica, che non è posseduta da un tale soggetto; "soggetti che non esercitano un'attività economica" di cui all'allegato V del regolamento (UE) 2024/568 del Parlamento europeo e del Consiglio[47] sono da considerarsi "soggetti senza scopo di lucro".

59) "microimprese e piccole e medie imprese": le microimprese e le piccole e medie imprese quali definite all'articolo 2 dell'allegato della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione[48];

60) "variazione" o "variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio": qualsiasi modifica

a) qualsiasi modifica dei contenuti delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 7, paragrafo 2, agli articoli da 10 a 15 o all'articolo 65 della presente direttiva, agli allegati I e II della presente direttiva e all'articolo 7 del regolamento (UE) 2026/...[+]; o

---

47 Regolamento (UE) 2024/568 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 febbraio 2024, relativo alle tariffe e agli oneri spettanti all'Agenzia europea per i medicinali, che modifica i regolamenti (UE) 2017/745 e (UE) 2022/123 del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga il regolamento (UE) n. 658/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio (GU L, 2024/568, 14.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/568/oj).

48 Raccomandazione 2003/361/CE della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese (GU L 124 del 20.5.2003, pag. 36, ELI: http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj).

+ GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

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

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

63) " documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza": una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati;

64) "reazione avversa": la reazione nociva e non voluta ad un medicinale;

65) "reazione avversa grave": la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

66) "reazione avversa inattesa": un'azione avversa, la cui natura, gravità o esito non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

(67) "medicinale omeopatico": un medicinale preparato a partire da ceppi omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri;

68) "medicinale tradizionale di origine vegetale": medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui all'articolo 138, paragrafo 1;

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

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

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

72) "prodotto corrispondente": un prodotto che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale tradizionale di origine vegetale rispetto al quale è stata presentata una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale;

73) "fabbricazione di medicinali": qualsiasi operazione implicata nella produzione di un medicinale a partire da sostanze attive ed eccipienti e qualsiasi operazione connessa, compresi la lavorazione, il riempimento, la sterilizzazione e l'assemblaggio, l'etichettatura, il confezionamento primario e il confezionamento secondario, e il riconfezionamento, la conservazione, le prove di controllo della qualità e il rilascio;

74) "fabbricazione decentrata": una serie di attività di fabbricazione relative ai medicinali svolte sotto il controllo di un sito centrale che sorveglia uno o più siti decentrati in cui sono svolte tali attività e che si trovano a una sufficiente prossimità dai pazienti;

75) "fabbricazione di sostanze attive": qualsiasi operazione implicata nella produzione di una sostanza attiva a partire da materiali di partenza e qualsiasi operazione connessa, compresi la lavorazione, il confezionamento e l'etichettatura e il riconfezionamento, la conservazione, le prove di controllo della qualità e il rilascio;

76) "distribuzione all'ingrosso": per quanto riguarda i medicinali, tutte le attività consistenti nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, con o senza scopo di lucro, salvo la fornitura di medicinali al pubblico. Tali attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le altre persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato;

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

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

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 per modificare le definizioni di cui al paragrafo 1, punti da 2) a 7), 9), 10), 14), da 17) a 23), 25), 26) 27) e da 30) a 36), al fine di tener conto del progresso tecnico e scientifico e tenendo conto delle definizioni concordate a livello dell'Unione e internazionale senza modificare l'ambito di applicazione delle definizioni stesse.

Capo II

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

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 6

Autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Un medicinale è immesso in commercio in uno Stato membro soltanto qualora abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al capo III della presente direttiva ("autorizzazione all'immissione in commercio nazionale") oppure conformemente al regolamento (UE) 2026/…[+] ("autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata").

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Qualora sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale per un medicinale, ogni sviluppo di tale medicinale, ad esempio indicazioni terapeutiche, dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione e presentazioni aggiuntivi, nonché le variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione sono incluse nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o sono oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta di cui al paragrafo 1. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli da 10 a 13, anche per quanto concerne la scadenza del periodo di protezione normativa dei dati per le domande che utilizzano un medicinale di riferimento.

Articolo 7

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

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico è presentata all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, in un formato comune. L'Agenzia mette a disposizione il formato comune previa consultazione degli Stati membri.

2. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio contiene le informazioni e i documenti elencati nell'allegato I conformemente all'allegato II. Se del caso, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio può includere documenti riassuntivi, certificati, protocolli o master file conformemente alla sezione 4 del presente capo e all'allegato II.

3. I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e non cliniche e degli studi clinici di cui all'allegato I sono accompagnati da riassunti dettagliati conformemente all'articolo 8 della presente direttiva e corroborati da dati grezzi conformemente all'articolo 32, paragrafo 1, lettera e), della presente direttiva o all'articolo 7 del regolamento (UE) 2026/…[+].

4. Il sistema di gestione del rischio di cui all'allegato I è proporzionato ai rischi individuati e ai rischi potenziali del medicinale, nonché alla necessità di dati sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

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

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

   b) una decisione dell'Agenzia che concede una deroga per un medicinale specifico o una classe di medicinali a norma dell'articolo 77del regolamento (UE) 2026/…[+];

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

c) una decisione dell'Agenzia che concede un differimento a norma dell'articolo 83 del regolamento (UE) 2026/…[+];

e) una decisione dell'Agenzia, adottata in consultazione con la Commissione a norma dell'articolo 85 del regolamento (UE) 2026/…[+] di derogare temporaneamente alle disposizioni di cui alle lettere da a) a d) del presente comma in caso di emergenze di sanità pubblica.

I documenti di cui al primo comma, lettere da a) a d), coprono, nell'insieme, tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica.

6. Il paragrafo 5 del presente articolo non si applica ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 10, 12, 14 e da 129 a 145 e ai medicinali autorizzati a norma degli articoli 11 e 13 che non sono protetti né da un certificato protettivo complementare a norma del regolamento (CE) n. 469/2009, né da un brevetto idoneo al rilascio di un certificato protettivo complementare.

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non effettua sperimentazioni animali qualora siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale. Qualora non siano disponibili metodi scientificamente soddisfacenti di sperimentazione non animale, le sperimentazioni animali sono effettuate conformemente alla direttiva 2010/63/UE.

Articolo 8

Verifica di esperti

1. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio provvede affinché i riassunti dettagliati di cui all'articolo 7, paragrafo 3, prima di essere presentati alle autorità competenti dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, siano elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali. Le qualifiche tecniche o professionali degli esperti sono specificate in un breve curriculum vitae.

2. Gli esperti di cui al paragrafo 1 del presente articolo giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 14, conformemente alle prescrizioni di cui all'allegato II.

Articolo 9

Medicinali fabbricati al di fuori dell'Unione

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché:

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

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

SEZIONE 2

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SEMPLIFICATE, BASATE SU BIBLIOGRAFIA O SUL CONSENSO

Articolo 10

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio relative a medicinali generici

1. In deroga all'articolo 7, paragrafo 2, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico non è tenuto a fornire alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, i risultati delle prove non cliniche e degli studi clinici se è dimostrata l'equivalenza del medicinale generico con il medicinale di riferimento.

2. Al fine di dimostrare l'equivalenza di un medicinale generico di cui al paragrafo 1, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio:

   a) presenta alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, studi di equivalenza o fornisce una giustificazione del motivo per cui tali studi non sono stati effettuati; e

   b) dimostra che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti stabiliti nei pertinenti orientamenti dettagliati.

3. Il paragrafo 1 si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio relativa al medicinale generico. In tal caso, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio indica nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale generico il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato.

   Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale generico, l'autorità competente dell'altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, a qualsiasi altra documentazione pertinente.

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

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

5. In caso di differenza significativa per quanto riguarda le proprietà di cui al paragrafo 4, il richiedente presenta informazioni supplementari allo scopo di dimostrare la sicurezza o l'efficacia dei vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva autorizzata del medicinale di riferimento in una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 11.

Articolo 11

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali ibridi

Nei casi in cui una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale che non rientra nella definizione di medicinale generico o differisce in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento ("medicinale ibrido"), i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici pertinenti sono forniti alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza ed efficacia del medicinale ibrido.

Articolo 12

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali biosimilari

Per un medicinale biosimilare, alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, sono forniti i risultati di prove e studi di comparabilità adeguati. Il tipo e la quantità di dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato II e i relativi orientamenti dettagliati. Non sono i richiesti i risultati di altre prove e altri studi contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento.

Articolo 13

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali bioibridi

Nei casi in cui il medicinale biologico non rientra nella definizione di medicinale biosimilare o differisce in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione o indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale biologico di riferimento ("medicinale bioibrido"), i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici appropriati sono forniti alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, nella misura necessaria a stabilire un collegamento scientifico con i dati su cui si basa l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale biologico di riferimento e a dimostrare il profilo di sicurezza ed efficacia del medicinale bioibrido.

Articolo 14

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio basate sui dati bibliografici

In deroga all'articolo 7, paragrafo 2, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a fornire i risultati delle prove non cliniche o degli studi clinici se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico consolidato nell'Unione da almeno 10 anni per il medesimo uso terapeutico e la medesima via di somministrazione e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato II. In tali casi, i risultati delle prove sono sostituiti da adeguati dati bibliografici sotto forma di letteratura scientifica e il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio stabilisce un collegamento scientifico tra i dati bibliografici e il medicinale in questione.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata sul presente articolo è presentata solo a condizione che il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostri che:

a) al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, nessun medicinale di riferimento è o è stato autorizzato nell'Unione per la sostanza attiva del medicinale in questione;

b) sebbene un medicinale di riferimento sia stato autorizzato nell'Unione per la sostanza attiva del medicinale in questione, esso non è disponibile sul mercato all'interno dell'Unione al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio; o

c) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda un medicinale di origine vegetale per il quale l'efficacia e la sicurezza sono state stabilite e documentate in una pertinente monografia dell'Unione delle piante medicinali.

Articolo 15

Domande di autorizzazione all'immissione in commercio basate sul consenso

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione può, mediante una lettera di accesso, consentire che sia fatto ricorso alla documentazione di cui all'articolo 7, paragrafo 2, ai fini dell'esame di domande di autorizzazione all'immissione in commercio relative ad altri medicinali con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

SEZIONE 3

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PER TALUNE CATEGORIE DI MEDICINALI

Articolo 16

Medicinali ad associazione fissa, autorizzazione all'immissione in commercio relativa alla piattaforma e confezioni multimedicinale

1. Se debitamente giustificato per scopi clinici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata per un medicinale ad associazione fissa.

2. Se debitamente giustificato per scopi clinici, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata per un medicinale composto da un componente fisso e da un componente variabile predefinito al fine di affrontare, se del caso, varianti diverse di un agente infettivo o, se necessario, adattare il medicinale alle caratteristiche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti ("autorizzazione all'immissione in commercio relativa alla piattaforma").

Prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale, il richiedente ottiene l'assenso dell'Agenzia o dell'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, per la presentazione della domanda.

3. Se giustificato da motivi di salute pubblica, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata, in circostanze eccezionali, per una confezione multimedicinale qualora le sostanze attive non possano essere combinate all'interno di un medicinale ad associazione fissa.

Prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale confezione multimedicinale, il richiedente ottiene l'assenso dell'Agenzia o dell'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, per la presentazione della domanda.

Articolo 17

Radiofarmaci

1. È necessaria un'autorizzazione all'immissione in commercio per i generatori di radionuclidi, i kit per preparazioni radiofarmaceutiche e i precursori di radionuclidi, fatto salvo il caso in cui siano utilizzati come materiali di partenza, sostanze attive o intermedi di radiofarmaci oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6, paragrafo 1.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio non è richiesta per i radiofarmaci che vengono preparati al momento dell'uso, secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto, da persone o stabilimenti che sono autorizzati, conformemente alla legislazione nazionale, ad usare tali radiofarmaci, in un centro sanitario autorizzato e che vengono preparati solo a partire da generatori di radionuclidi, kit per preparazioni radiofarmaceutiche o precursori di radionuclidi autorizzati.

Articolo 18

Antimicrobici

1. Se la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio riguarda un antimicrobico, oltre alle informazioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, essa contiene quanto segue conformemente all'allegato I:

   a) un piano di stewardship antimicrobica ;

   b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 72.

2. L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, rivede le informazioni trasmesse conformemente al paragrafo 1. L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, impone obblighi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se ritiene insoddisfacenti le misure di attenuazione del rischio contenute nel piano di stewardship antimicrobica.

3. Qualora una confezione di antimicrobici sia destinata a essere dispensata direttamente ai pazienti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che le dimensioni della confezione di antimicrobici corrispondano alla posologia e alla durata abituali del trattamento.

Articolo 19

Combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico

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

   L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta il rapporto beneficio/rischio della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico.

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

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per la combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico comprende la documentazione conformemente all'allegato II della presente direttiva, che dimostra, la conformità del dispositivo medico che fa parte della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 ("valutazione di conformità"), compresi i risultati della valutazione di conformità, o un parere sulla conformità di tale dispositivo medico ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 pubblicato da un organismo notificato.

4. Nella valutazione della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico, l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, riconosce i risultati della valutazione di conformità, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'Agenzia o dell'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto beneficio/rischio della combinazione integrata di un medicinale con un dispositivo medico.

Articolo 20

Medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico in vitro

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

   Le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, valutano il rapporto beneficio/rischio del medicinale, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme al dispositivo medico o a un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*.

2. Per i medicinali da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, quest'ultimo o il dispositivo medico-diagnostico *in vitro* soddisfa le prescrizioni di cui al regolamento (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, a seconda dei casi.

3. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* comprende la documentazione conformemente all'allegato II che dimostra la conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico-diagnostico *in vitro* ai requisiti generali di sicurezza e prestazione, compresi, se del caso, i risultati della valutazione o la relazione di valutazione della conformità di un organismo notificato.

4. Nella valutazione del medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, riconoscono i risultati della valutazione della conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico-diagnostico *in vitro* interessato ai requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del regolamento (UE) 2017/745 o all'allegato I del regolamento (UE) 2017/746, a seconda dei casi, compresi, se del caso, i risultati della valutazione effettuata da un organismo notificato.

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'Agenzia o delle autorità competenti degli Stati membri, a seconda dei casi, presenta tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico o al dispositivo medico-diagnostico *in vitro* pertinenti per la valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale da utilizzare esclusivamente con un dispositivo medico o con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, tenendo conto dell'uso del medicinale con il dispositivo medico o con il dispositivo medico-diagnostico *in vitro*.

6. Se l'azione del medicinale non è accessoria a quella del dispositivo medico o del dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, il medicinale è conforme alle prescrizioni della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+], tenendo conto del suo uso con il dispositivo medico o con il dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al regolamento (UE) 2017/745 o (UE) 2017/746, a seconda dei casi.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Ai fini del presente paragrafo, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, su richiesta dell'Agenzia o delle autorità competenti degli Stati membri, a seconda dei casi, tutte le informazioni supplementari relative al dispositivo medico o al dispositivo medico-diagnostico *in vitro*, tenendo conto del suo uso con il medicinale, e che sono pertinenti per il monitoraggio post-autorizzativo del medicinale, fatte salve le prescrizioni specifiche di cui al regolamento (UE) 2026/…[+].

Articolo 21

Combinazioni di medicinali con prodotti diversi da dispositivi medici

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

   L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta il rapporto beneficio/rischio della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, tenendo conto dell'uso del medicinale insieme all'altro prodotto.

2. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, su richiesta dell'Agenzia o dell'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, presenta tutte le informazioni supplementari relative al prodotto diverso da un dispositivo medico pertinenti per la valutazione del rapporto beneficio/rischio della combinazione di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, tenendo conto dell'idoneità dell'uso del medicinale con l'altro prodotto.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. L'Agenzia o l'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, può chiedere un parere all'autorità responsabile della sorveglianza del prodotto diverso da un dispositivo medico.

SEZIONE 4

PRESCRIZIONI SPECIFICHE RELATIVE AL FASCICOLO

Articolo 22

Piano di gestione del rischio

1. Il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale di cui agli articoli 10 e 12 non è tenuto a presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e purché l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Il piano di gestione del rischio per i medicinali di cui agli articoli 11 e 13 è limitato alle differenze tra tali medicinali e il medicinale di riferimento, purché non esistano ulteriori misure di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento e purché l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento non sia stata ritirata prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 23

VRA e altre informazioni ambientali

1. Nell'elaborare la VRA da presentare a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto degli orientamenti scientifici sulla VRA per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 5 del presente articolo o fornisce tempestivamente all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, i motivi debitamente giustificati di eventuali scostamenti rispetto agli orientamenti scientifici. Se disponibili, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto delle valutazioni del rischio esistenti realizzate ai sensi di altri atti giuridici dell'Unione.

2. La VRA indica se il medicinale o uno dei suoi principi o dei suoi altri componenti è un agente attivo sul sistema endocrino o è stato classificato in una delle classi di pericolo seguenti conformemente ai criteri di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio[49]:

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

   b) una sostanza molto persistente e molto bioaccumulabile (*very persistent and very bioaccumulative* - vPvB);

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

   d) molto persistente e molto mobile (*very persistent and very mobile* – vPvM).

---

[49] Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj).

3. Il richiedente include nella VRA misure di attenuazione del rischio per evitare o, qualora ciò non sia possibile, limitare le emissioni nell'aria, nell'acqua e nel suolo dei principi e componenti dei medicinali elencati come inquinanti nelle direttive 2000/60/CE, 2006/118/CE, 2008/105/CE e 2010/75/UE. Il richiedente fornisce una spiegazione dettagliata di come le misure di attenuazione del rischio proposte siano adeguate e sufficienti ad affrontare i rischi individuati per l'ambiente.

4. La VRA per gli antimicrobici comprende una valutazione del rischio di selezione della resistenza antimicrobica nell'ambiente dovuto all'intera catena di approvvigionamento e fabbricazione all'interno e all'esterno dell'Unione nonché all'uso e allo smaltimento, anche da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, dell'antimicrobico tenendo conto, se del caso, delle norme internazionali esistenti che hanno stabilito concentrazioni prevedibili prive di effetti (*predicted no effect concentration* – PNEC) specifiche per gli antibiotici.

5. L'Agenzia elabora orientamenti scientifici conformemente all'articolo 144, paragrafo 1, lettera zm), del regolamento (UE) 2026/…[+] al fine di specificare i dettagli tecnici relativi ai requisiti per la VRA per i medicinali per uso umano, anche per gli antimicrobici diversi dagli antibiotici. Se del caso, l'Agenzia consulta l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), l'Agenzia europea dell'ambiente (AEA) e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) in merito all'elaborazione di tali orientamenti scientifici.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Qualora informazioni nuove relative ai criteri di una VRA diventino disponibili e possano portare a una modifica delle relative conclusioni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una VRA aggiornata senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi. La VRA aggiornata comprende tutte le informazioni pertinenti provenienti dal monitoraggio ambientale, compreso il monitoraggio a norma della direttiva 2000/60/CE, da studi di ecotossicità, da valutazioni del rischio nuove o aggiornate ai sensi di altri atti giuridici dell'Unione, di cui al paragrafo 1 del presente articolo, e da dati sull'esposizione ambientale.

   Per una VRA condotta prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, chiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare detta VRA se sono state individuate informazioni mancanti per medicinali potenzialmente dannosi per l'ambiente.

7. Per i medicinali di cui agli articoli da 10 a 13 e 15 e per i medicinali ad associazione fissa, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, al momento dell'elaborazione della VRA, può fare riferimento agli studi di VRA condotti per il medicinale di riferimento o agli studi di VRA per qualsiasi altro medicinale contenente le stesse sostanze attive.

Articolo 24

VRA per medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005

1. Entro il … [30 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] l'Agenzia, previa consultazione delle autorità competenti degli Stati membri, dell'ECHA, dell'EFSA, dell'AEA e dell'ECDC, istituisce un programma per le VRA che devono essere presentate conformemente all'articolo 23 per i medicinali autorizzati prima del 30 ottobre 2005 che non sono stati sottoposti a una VRA e che l'Agenzia ha individuato come potenzialmente dannosi per l'ambiente conformemente al paragrafo 2 del presente articolo.

   L'Agenzia rende il programma accessibile al pubblico.

2. L'Agenzia stabilisce i criteri scientifici per l'individuazione dei medicinali che sono potenzialmente dannosi per l'ambiente e per la definizione dell'ordine di priorità della VRA per tali prodotti, utilizzando un approccio basato sul rischio. A tal fine, l'Agenzia si consulta con i portatori di interessi pertinenti e può chiedere ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di presentare i dati o le informazioni pertinenti.

3. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale individuato nell'ambito del programma di cui al paragrafo 1 presenta una VRA per tale medicinale all'Agenzia. L'Agenzia rende pubblico l'esito dell'esame di tale VRA effettuato dall'autorità competente dello Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi, compreso un riassunto dei dati della VRA presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. Qualora nell'ambito del programma di cui al paragrafo 1 siano stati individuati più medicinali contenenti la medesima sostanza attiva e che si prevede presentino i medesimi rischi per l'ambiente, l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, incoraggia i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio a condurre studi congiunti di VRA per i suddetti medicinali, al fine di ridurre al minimo la duplicazione non necessaria di dati e del ricorso ad animali.

5. Qualora, per i medicinali di cui agli articoli da 10 a 13 e 15 e per i medicinali ad associazione fissa, non sia stato effettuato uno studio congiunto di VRA di cui al paragrafo 4 del presente articolo e il medicinale di riferimento o il medicinale contenente la stessa sostanza attiva è incluso nel programma di cui al paragrafo 1 del presente articolo, la VRA è presentata dopo che l'Agenzia avrà reso pubblico l'esito dell'esame della VRA effettuato dall'autorità competente dello Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi, per tale medicinale di riferimento.

Articolo 25

Sistema di monografie di VRA

1. L'Agenzia, in collaborazione con le autorità competenti degli Stati membri, istituisce un sistema di riesame, basato sulle sostanze attive, dei dati delle VRA per i medicinali autorizzati, comprensivo di monografie per le sostanze attive ("sistema di monografie di VRA) e pubblica le informazioni pertinenti riguardanti tale sistema. Ciascuna monografia di VRA comprende una serie completa di dati fisico-chimici, dati sul destino e dati sugli effetti sulla base di una valutazione della sostanza attiva effettuata dall'autorità competente dello Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi.

2. L'Agenzia seleziona e definisce l'ordine di priorità delle sostanze attive per le quali elabora monografie di VRA. Tale selezione e definizione dell'ordine di priorità si fonda su criteri basati sul rischio.

3. Ai fini della monografia di VRA, l'Agenzia può chiedere informazioni, studi e dati alle autorità competenti degli Stati membri e ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. In cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia conduce un progetto pilota di prova di concetto delle monografie di VRA da completare entro il … [tre anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

5. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 e sulla base dei risultati del progetto pilota di prova di concetto di cui al paragrafo 4 del presente articolo, per integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

a) il contenuto e il formato delle monografie di VRA;

b) le procedure per l'adozione e l'aggiornamento delle monografie di VRA;

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

d) i criteri basati sul rischio per la selezione e la definizione dell'ordine di priorità delle sostanze attive a norma del paragrafo 2;

e) il ricorso a monografie di VRA nel contesto di domande nuove di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali a sostegno della VRA per tali medicinali.

Articolo 26

Master file della sostanza attiva

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

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

2. L'Agenzia è incaricata di rilasciare i certificati dei master file delle sostanze attive.

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

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

L'Agenzia istituisce e mantiene archivio dei master file delle sostanze attive nonché delle rispettive relazioni di valutazione e dei rispettivi certificati e garantisce la protezione dei dati personali e delle informazioni di natura commerciale a carattere riservato. L'Agenzia assicura che le autorità competenti degli Stati membri abbiano accesso all'archivio.

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

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

6. Su richiesta dell'Agenzia, il fabbricante della sostanza attiva per cui è stata presentata una domanda di certificato del master file della sostanza attiva o il titolare di tale certificato è sottoposto a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nella domanda di certificato del master file della sostanza attiva o nel master file della sostanza attiva o la loro conformità ai principi di buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive di cui all'articolo 163.

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

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

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

9. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva specificando quanto segue:

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

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

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

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

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

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

Articolo 27

Master file delle qualità supplementari

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

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

2. L'articolo 26, paragrafi 1, 2, 4, 5, 7 e 8, si applica *mutatis mutandis* anche alla certificazione dei master file delle qualità supplementari.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva, individuando, alla luce del progresso scientifico, le sostanze cui si applica il presente articolo. Una sostanza è individuata a norma del presente paragrafo solo se l'uso di master file delle qualità supplementari è scientificamente giustificato.

4. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva specificando:

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

b) i master file delle qualità supplementari per i quali può essere utilizzato un certificato al fine di fornire informazioni specifiche sulla qualità di una sostanza presente o utilizzata nella fabbricazione di un medicinale;

c) le norme per l'esame di una domanda di certificato del master file della qualità supplementare;

d) le norme per la messa a disposizione del pubblico dei certificati del master file della qualità supplementare;

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

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

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

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

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

Articolo 28

Master file della tecnologia di piattaforma

1. Anziché presentare i dati pertinenti relativi a una tecnologia di piattaforma richiesti in conformità dell'allegato II, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio possono basarsi su un master file della tecnologia di piattaforma che sia certificato conformemente al paragrafo 3 del presente articolo. Il master file della tecnologia di piattaforma contiene le informazioni richieste in conformità dell'allegato II. I richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio tengono conto degli orientamenti scientifici pubblicati dall'Agenzia a tale riguardo.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che si basano su un master file della tecnologia di piattaforma certificato tengono aggiornato detto master file alla luce del progresso scientifico e tecnologico e introducono le modifiche necessarie per garantire che la tecnologia di piattaforma sia conforme a metodi scientifici generalmente accettati e allo stato dell'arte. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale che si basa su un master file della tecnologia di piattaforma certificato resta competente e responsabile per tale medicinale.

3. Affinché un master file della tecnologia di piattaforma sia certificato, all'Agenzia è presentata una domanda di master file della tecnologia di piattaforma certificato. L'Agenzia esamina la domanda e, in caso di esito positivo, certifica il master file della tecnologia di piattaforma.

4. La domanda di master file della tecnologia di piattaforma certificato può essere presentata solo dopo che l'Agenzia ha confermato l'ammissibilità della domanda di master file della tecnologia di piattaforma certificato. Una volta confermata l'ammissibilità, la domanda di master file della tecnologia di piattaforma certificato è presentata nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale corrispondente o dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale corrispondente.

5. L'Agenzia istituisce e mantiene un archivio dei master file della tecnologia di piattaforma certificati nonché delle rispettive relazioni di valutazione e garantisce la protezione dei dati personali e delle informazioni di natura commerciale a carattere riservato. L'Agenzia assicura che le autorità competenti degli Stati membri abbiano accesso all'archivio.

6. Se il proprietario di un master file della tecnologia di piattaforma certificato non adempie gli obblighi di cui al presente articolo, l'Agenzia può sospendere o ritirare la certificazione e le autorità competenti degli Stati membri o la Commissione, a seconda dei casi, possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali che si basano sul master file della tecnologia di piattaforma certificato e adottare misure destinate a vietare la fornitura dei medicinali che si basano su tale master file della tecnologia di piattaforma certificato. Il proprietario di un master file della tecnologia di piattaforma certificato notifica senza indebito ritardo ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati qualsiasi informazione pertinente per l'adempimento dei propri obblighi conformemente al paragrafo 2.

7. Su richiesta dell'Agenzia o, se del caso, dell'autorità competente di uno Stato membro, la tecnologia di piattaforma è sottoposta a un'ispezione per verificare le informazioni contenute nel master file della tecnologia di piattaforma. Se il richiedente un master file della tecnologia di piattaforma certificato o il proprietario del master file della tecnologia di piattaforma certificato rifiuta di sottoporsi a tale ispezione, l'Agenzia può sospendere o chiudere l'esame della domanda di master file della tecnologia di piattaforma certificato o sospendere o ritirare la certificazione.

Articolo 29

Fabbricazione decentrata

1. Ove giustificato dalle proprietà specifiche del medicinale fabbricato e da considerazioni relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia di un medicinale, ad esempio il breve periodo di validità, o qualora la vicinanza al paziente trattato o la personalizzazione per un singolo paziente vada a beneficio di quest'ultimo, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio può chiedere all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, di approvare il ricorso alla fabbricazione decentrata del medicinale in questione.

2. La richiesta di cui al paragrafo 1 è presentata nel contesto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente all'allegato II.

3. L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta la richiesta di cui al paragrafo 1 nel contesto della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

4. L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, coopera con tutte le autorità di regolamentazione pertinenti, compresa l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito centrale individuato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. L'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale rilasciata ai sensi dell'articolo 146 è fornita nel contesto della procedura di autorizzazione all'immissione in commercio.

5. L'approvazione del ricorso alla fabbricazione decentrata è inclusa nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, può ritirare l'approvazione del ricorso alla fabbricazione decentrata laddove concluda che la giustificazione di cui al paragrafo 1 non è più valida o che non sono soddisfatte le condizioni per la fabbricazione decentrata di cui agli articoli da 146 a 152 e agli articoli da 155 a 157. L'autorità competente informa senza indebito ritardo l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito centrale in merito a tali circostanze.

7. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio che ricorrono alla fabbricazione decentrata forniscono all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 5 del presente articolo, conformemente all'articolo 92.

8. La Commissione può adottare atti di esecuzione per stabilire il contenuto e il formato della richiesta di ricorso alla fabbricazione decentrata e per specificare l'applicazione del paragrafo 1. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

Articolo 30
Eccipienti

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

   L'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, valuta gli eccipienti come parte del medicinale.

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

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

b) l'elenco di coloranti autorizzati per l'uso in medicinali diversi da quelli inclusi nell'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati istituito dalla Commissione a norma del paragrafo 3.

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

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

Un colorante può essere aggiunto all'elenco dei coloranti di cui al primo comma soltanto se detto colorante è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati.

Se del caso, l'elenco dei coloranti di cui al primo comma comprende i criteri di purezza, le specifiche o le restrizioni applicabili ai coloranti inclusi in tale elenco.

L'elenco dei coloranti di cui al primo comma è stabilito mediante atti di esecuzione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

4. Se un colorante utilizzato nei medicinali è depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati, sulla base del parere scientifico dell'EFSA, l'Agenzia, su richiesta della Commissione o di propria iniziativa, emette senza indebito ritardo un parere scientifico sull'uso del colorante in questione nei medicinali, tenendo conto del parere dell'EFSA. Il parere dell'Agenzia è adottato dal comitato per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 155 del regolamento (UE) 2026/…[+] ("comitato per i medicinali per uso umano").

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

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

6. Un colorante che è stato depennato dall'elenco dell'Unione degli additivi alimentari autorizzati può continuare a essere utilizzato come colorante nei medicinali fino a quando la Commissione non adotta una decisione sull'inclusione del colorante nella lista dei coloranti consentiti per l'utilizzo nei medicinali conformemente al paragrafo 3.

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

SEZIONE 5

PRESCRIZIONI ADATTATE RELATIVE AL FASCICOLO

Articolo 31

Quadri adattati a causa delle caratteristiche o dei metodi relativi al medicinale o alla categoria di medicinali

1. I medicinali o le categorie di medicinali elencati nell'allegato VII sono soggetti a prescrizioni scientifiche o tecniche adattate per quanto riguarda l'autorizzazione, la farmacovigilanza, il controllo e l'impiego di tali medicinali o categorie di medicinali ("quadro adattato"). Un medicinale o una categoria di medicinali sono elencati nell'allegato VII se:

   a) non è possibile valutare o monitorare adeguatamente la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale o della categoria di medicinali applicando le prescrizioni di cui alla presente direttiva, al regolamento (CE) n. 1394/2007 o (UE) 2026/…[+] a causa di caratteristiche scientifiche o tecniche inerenti ai medicinali o a causa di metodi relativi al medicinale o alla categoria di medicinali; e

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

b) le caratteristiche o i metodi relativi al medicinale o alla categoria di medicinali contribuiscono positivamente alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale o della categoria di medicinali secondo quanto stabilito nella presente direttiva e nel regolamento (UE) 2026/…[+] o forniscono un contributo importante all'accesso dei pazienti alla prevenzione, alla diagnosi, al trattamento o alle cure prestate ai pazienti.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218, dopo essersi consultata con l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri, per modificare l'elenco dei medicinali o delle categorie di medicinali di cui all'allegato VII al fine di tener conto del progresso scientifico e tecnico.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218, dopo essersi consultata con l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri, per integrare la presente direttiva stabilendo il quadro adattato per i medicinali o le categorie di medicinali elencati nell'allegato VII, nonché la documentazione tecnica che i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare per il medicinale o la categoria di medicinali per cui è stabilito il quadro adattato.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Il quadro adattato può comportare prescrizioni specifiche e adeguamenti tecnici mirati dei requisiti di cui alla presente direttiva e al regolamento (UE) 2026/…[+] necessari per valutare se un'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 6 della presente direttiva possa essere rilasciata per un medicinale o una categoria di medicinali elencati nell'allegato VII e per la gestione del loro ciclo di vita. Gli adeguamenti tecnici sono proporzionati al rischio e all'impatto associati e si basano su considerazioni oggettive e scientifiche. In particolare, qualsiasi adeguamento tecnico garantisce il rispetto dei principi di qualità, sicurezza ed efficacia di cui alla presente direttiva e al regolamento (UE) 2026/…[+]. Gli adeguamenti sono limitati a quanto strettamente necessario e debitamente giustificato dalle caratteristiche o dai metodi relativi al medicinale o alla categoria di medicinali. La Commissione riesamina e valuta periodicamente gli adeguamenti tecnici.

4. Un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale soggetto al quadro adattato di cui al paragrafo 3 può essere rilasciata a condizione che il rapporto beneficio/rischio del medicinale sia favorevole.

5. Fino all'adozione degli adeguamenti tecnici a norma del paragrafo 3 del presente articolo per un medicinale o una categoria di medicinali elencati nell'allegato VII , una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale può essere presentata conformemente all'articolo 7, paragrafo 2.

6. Nell'adottare gli atti delegati di cui al presente articolo, la Commissione tiene conto di tutte le informazioni disponibili risultanti da uno spazio di sperimentazione normativa istituito a norma dell'articolo 116 del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Capo III

Procedure per le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 32

Esame delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Per esaminare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a norma dell'articolo 7 e degli articoli da 10 a 15, l'autorità competente dello Stato membro:

   a) verifica la conformità delle informazioni e dei documenti presentati a sostegno della domanda all'articolo 7 e degli articoli da 10 a 15 ("convalida della domanda") ed esamina se le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli 46, 47 e 48 sono soddisfatte;

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

c) può, se del caso, esigere che il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio fornisca informazioni supplementari in relazione agli elementi di cui all'articolo 7 e agli articoli da 10 a 15;

d) può prendere in considerazione ulteriori evidenze a disposizione dell'autorità competente di tale Stato membro, indipendentemente dai dati presentati dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, e prendere una decisione in merito, informare il richiedente della sua decisione e dei motivi di tale decisione e chiedere al richiedente di apportare modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

e) può, se del caso, esigere che il richiedente fornisca dati grezzi relativi alle prove farmaceutiche e non cliniche e agli studi clinici di cui all'allegato I.

2. Qualora, nel corso della convalida della domanda di cui al paragrafo 1, lettera a), l'autorità competente dello Stato membro ritenga che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia incompleta o contenga carenze che potrebbero impedirne la valutazione, essa informa di conseguenza il richiedente e fissa un termine per la presentazione delle informazioni e dei documenti mancanti.

Se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non fornisce le informazioni e i documenti mancanti entro tale termine, la domanda è considerata ritirata da parte del richiedente.

3. Quando l'autorità competente dello Stato membro si avvale della facoltà di cui al paragrafo 1, lettera c), i termini di cui all'articolo 33 sono sospesi finché non siano state fornite le informazioni supplementari oppure fino alla scadenza del tempo concesso al richiedente per fornire spiegazioni.

4. Qualora, all'atto dell'esame di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritenga che i dati presentati non siano di qualità o maturità sufficienti per completare l'esame della domanda, può essere posto fine all'esame della domanda entro 90 giorni dalla data in cui l'autorità competente dello Stato membro ha verificato che le informazioni e i documenti presentate a sostegno della domanda sono conformi all'articolo 7 e agli articoli da 10 a 15 ("data della convalida").

   Prima di concludere l'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro informa di conseguenza il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio e fissa un termine ragionevole affinché sia posto rimedio a dette carenze. L'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è sospeso fino a quando il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non avrà posto rimedio alle carenze. Se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non pone rimedio a tali carenze entro il termine stabilito dall'autorità competente dello Stato membro, l'esame è terminato e la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è considerata ritirata dal richiedente.

5. Quando pubblica le informazioni sulla VRA e sul piano di stewardship antimicrobica di cui all'articolo 18, l'autorità competente dello Stato membro elimina qualsiasi informazione commerciale di carattere riservato.

6. Qualora un rischio potenziale grave per la salute pubblica connesso al medicinale di riferimento sia esaminato nell'ambito di una procedura specifica a norma della presente direttiva o del regolamento (UE) 2026/...[+], gli Stati membri sospendono l'esame di qualsiasi domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata a norma degli articoli da 10 a 13 della presente direttiva che utilizzi lo stesso medicinale di riferimento fino al termine della procedura relativa al medicinale di riferimento.

7. Qualora le autorità competenti degli Stati membri vengano a conoscenza del fatto che una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è già all'esame dell'autorità competente di un altro Stato membro per lo stesso medicinale, si rifiutano di convalidare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e raccomandano al richiedente di usare la procedura di cui agli articoli 37 o 39.

8. Qualora le autorità competenti degli Stati membri vengano a conoscenza del fatto che uno Stato membro ha già rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso medicinale, si rifiutano di convalidare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a meno che non sia stata presentata conformemente alla procedura di mutuo riconoscimento di cui all'articolo 39.

Articolo 33

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

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Articolo 34

Tipi di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

Le autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali possono essere rilasciate conformemente alla procedura meramente nazionale di cui all'articolo 35, la procedura decentrata di autorizzazione di cui agli articoli 36 e 37, o la procedura di mutuo riconoscimento di cui agli articoli 38 e 39.

SEZIONE 2

AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO VALIDE IN UN UNICO STATO MEMBRO

Articolo 35

Procedura meramente nazionale

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in uno Stato membro, vale a dire un'autorizzazione nel quadro di una procedura meramente nazionale, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una domanda all'autorità competente di tale Stato membro.

2. L'autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio esamina la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli 32 e 33, predispone una relazione di valutazione e adotta una decisione di rilascio o diniego di un'autorizzazione di immissione in commercio conformemente agli articoli da 46, 47 e 48, o all'articolo 50, a seconda dei casi, e alle disposizioni nazionali applicabili.

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

SEZIONE 3

AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO VALIDE IN VARI STATI MEMBRI

Articolo 36

Ambito di applicazione della procedura decentrata

1. Al fine di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in vari Stati membri per lo stesso medicinale, il richiedente presenta una domanda all'autorità competente degli Stati membri in cui chiede di ottenere un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio.

2. Le autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura decentrata esaminano la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli 32, 33 e 37 e adottano una decisione di rilascio o diniego di un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente agli articoli 46, 47 e 48, o all'articolo 50, a seconda dei casi.

3. Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma della procedura decentrata sono valide esclusivamente negli Stati membri le cui autorità competenti hanno rilasciato tali autorizzazioni.

Articolo 37

Procedura decentrata

1. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio, nel quadro della procedura decentrata, presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio basata su un fascicolo identico:

   a) all'autorità competente dello Stato membro scelto dal richiedente, affinché predisponga la relazione di valutazione del medicinale conformemente all'articolo 46, paragrafo 3, e agisca conformemente alla presente sezione ("Stato membro di riferimento per la procedura decentrata"), nonché

   b) alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati dalla procedura decentrata.

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

   a) le informazioni e i documenti di cui all'articolo 7, agli articoli da 10 a 15 e all'articolo 65;

   b) un elenco degli Stati membri interessati dalla procedura decentrata.

3. Al momento della presentazione di una domanda a norma del paragrafo 1, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio informa tutte le autorità competenti di tutti gli Stati membri.

Se necessario per soddisfare le esigenze dei pazienti in uno Stato membro, l'autorità competente di tale Stato membro può chiedere che il suo Stato membro diventi uno Stato membro interessato dalla procedura decentrata e ne informa, entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il richiedente e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce senza indebito ritardo all'autorità competente di tale Stato membro la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, al ricevimento della quale lo Stato membro è considerato uno Stato membro interessato dalla procedura decentrata.

4. Qualora, nel corso della convalida della domanda, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata ritenga che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata sia incompleta o contenga carenze che potrebbero impedirne la valutazione, informa di conseguenza il richiedente e fissa un termine ragionevole per la presentazione delle informazioni e dei documenti mancanti.

Se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non fornisce le informazioni e i documenti mancanti entro tale termine, la domanda è considerata ritirata dal richiedente nello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata e negli altri Stati membri interessati dalla procedura decentrata.

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

Prima di concludere l'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata riepiloga le carenze per iscritto. Su tale base, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura decentrata e fissa un termine affinché sia posto rimedio a dette carenze. L'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è sospeso fino a quando il richiedente avrà risolto tali carenze. Se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non pone rimedio a tali carenze entro tale termine, l'esame della domanda è terminato e la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è considerata ritirata dal richiedente nello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata e negli altri Stati membri interessati dalla procedura decentrata.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata informa di conseguenza le autorità competenti degli altri Stati membri interessati e il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.

6. Entro 105 giorni dalla data di convalida della domanda di autorizzazione , l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata redige una relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo e li invia agli altri Stati membri interessati dalla procedura decentrata e al richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio.

7. Entro 75 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo, e a meno che non si applichi l'articolo 41, le autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura decentrata approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo e informano di conseguenza l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata constata l'accordo di tutti gli Stati membri interessati, chiude la procedura e informa il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di conseguenza.

8. Entro sette giorni dalla ricezione delle informazioni di cui al paragrafo 7, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta all'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata e a ciascuna delle autorità competenti degli altri Stati membri interessati dalla procedura decentralizzata traduzioni di alta qualità relative al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo.

9. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo di cui al paragrafo 7 del presente articolo, le autorità competenti dello Stato membro di riferimento per la procedura decentrata e degli altri Stati membri interessati dalla procedura decentrata adottano una decisione conformemente agli articoli 46, 47 e 48 e in conformità dei seguenti elementi approvati: relazione di valutazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo.

SEZIONE 4

MUTUO RICONOSCIMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALI

Articolo 38

Ambito di applicazione della procedura di mutuo riconoscimento

1. Qualora al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in un determinato Stato membro sia già stata rilasciata, per lo stesso medicinale, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in uno o più altri Stati membri conformemente agli articoli da 46 a 48, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale già rilasciata è riconosciuta conformemente all'articolo 39 nello Stato membro in cui è presentata la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

2. Una domanda di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata in uno Stato membro conformemente agli articoli 46, 47 e 48 è presentata conformemente all'articolo 39.

Articolo 39

Procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni

1. Una domanda di mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale è presentata:

   a) all'autorità competente di uno degli Stati membri che hanno rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale ("Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento"), e

   b) alle autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento, vale a dire quelli in cui il richiedente chiede di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a norma della procedura di mutuo riconoscimento.

2. La domanda comprende un elenco degli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento.

3. Per un periodo di un anno dal rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento respinge le domande di mutuo riconoscimento di tale autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

   Tuttavia, se l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento è informata dall'autorità competente di uno Stato membro diverso dallo Stato membro che ha interesse in tale medicinale, il primo comma non si applica.

4. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio informa tutte le autorità competenti di tutti gli Stati membri quando presenta una domanda a norma del paragrafo 1.

Se necessario per soddisfare le esigenze dei pazienti in uno Stato membro, l'autorità competente di tale Stato membro può chiedere che il suo Stato membro diventi uno Stato membro interessato dalla procedura di mutuo riconoscimento e, entro 30 giorni dalla data di presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, informa di tale richiesta il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio e l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento. Il richiedente fornisce senza indebito ritardo all'autorità competente di tale Stato membro la domanda di mutuo riconoscimento, alla ricezione della quale tale Stato membro è considerato uno Stato membro interessato dalla procedura di mutuo riconoscimento.

5. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento invia la relazione di valutazione, unitamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo approvati, agli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento e al richiedente entro 30 giorni dalla data di convalida della domanda di mutuo riconoscimento. Qualora uno Stato membro interessato dalla procedura di mutuo riconoscimento chieda l'aggiornamento della relazione di valutazione, la procedura può essere estesa a 90 giorni.

6. Entro 60 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo, e a meno che non si applichi l'articolo 41, le autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo e informano di conseguenza l'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento.

7. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento constata l'accordo tra lo Stato membro di riferimento per la procedura di mutuo riconoscimento e gli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento, chiude la procedura e informa il richiedente di conseguenza.

8. Entro sette giorni dalla ricezione delle informazioni di cui al paragrafo 7, il richiedente fornisce a ciascuna delle autorità competenti degli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento traduzioni di alta qualità relative al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo.

9. Entro 30 giorni dalla constatazione dell'accordo di cui al paragrafo 7 del presente articolo, le autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento adottano una decisione conformemente agli articoli da 46, 47 e 48 e in conformità della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo approvati.

SEZIONE 5

COORDINAMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALI

Articolo 40

Gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento

1. Un gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ("gruppo di coordinamento") è istituito per gli scopi seguenti:

   a) esaminare tutte le questioni concernenti un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui alle sezioni 3 e 4 e alla presente sezione del presente capo e all'articolo 98;

   b) esaminare le questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, conformemente agli articoli 112, 114, 116, 120 e 125;

   c) esaminare le questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, conformemente all'articolo 95, paragrafo 1;

   d) stilare e pubblicare un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto, conformemente all'articolo 43;

   e) armonizzare il riassunto delle caratteristiche del prodotto, conformemente all'articolo 43.

Ai fini dello svolgimento dei compiti di farmacovigilanza di cui al primo comma, lettera b), quali l'approvazione dei sistemi di gestione del rischio e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 156 del regolamento (UE) 2026/…[+] ("comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza").

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

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

L'articolo 154 del regolamento (UE) 2026/…[+] si applica al gruppo di coordinamento per quanto concerne la trasparenza e l'indipendenza dei suoi membri.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

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

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

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

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

Articolo 41

Posizioni divergenti degli Stati membri nel contesto di una procedura decentrata o di mutuo riconoscimento

1. Se, entro il termine di cui all'articolo 37, paragrafo 7, o all'articolo 39, paragrafo 6, gli Stati membri interessati sono in disaccordo tra loro in merito alla possibilità di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio per motivi legati a un rischio potenziale grave per la salute pubblica in merito alla possibilità di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri interessati forniscono una spiegazione approfondita dei punti di disaccordo e delle motivazioni della propria posizione allo Stato membro di riferimento per la procedura decentrata o per la procedura di mutuo riconoscimento ("Stato membro di riferimento"), agli Stati membri interessati dalla procedura decentrata o dalla procedura di mutuo riconoscimento ("Stati membri interessati") e al richiedente. I punti di disaccordo sono comunicati senza indebito ritardo al gruppo di coordinamento.

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

3. In sede di gruppo di coordinamento, gli Stati membri si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione dei punti di disaccordo gli Stati membri raggiungono un accordo per consenso, lo Stato membro di riferimento constata l'accordo, chiude la procedura e informa il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio di conseguenza. Si applica la procedura di cui all'articolo 37, paragrafo 9, o all'articolo 39, paragrafo 9.

4. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso entro il termine di 60 giorni di cui al paragrafo 3 del presente articolo, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento, comprensiva di una descrizione dettagliata delle questioni su cui gli altri Stati membri non sono stati in grado di raggiungere un accordo e di tutte le posizioni divergenti degli Stati membri presentate, è trasmessa alla Commissione. Il gruppo di coordinamento può raccomandare alla Commissione di deferire la questione al comitato per i medicinali per uso umano. La Commissione applica la procedura di cui all'articolo 45. Laddove la Commissione, di propria iniziativa o sulla base della raccomandazione del gruppo di coordinamento, ritiene che la questione debba essere deferita al comitato per i medicinali per uso umano, si applica altresì l'articolo 44.

5. Nel caso previsto dal paragrafo 4 del presente articolo, gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, autorizzare il medicinale senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 45. In tal caso, il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale non pregiudica l'esito di tale procedura.

Articolo 42

Procedura di deferimento per le decisioni divergenti degli Stati membri

Se in relazione a un determinato medicinale sono state presentate domande di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in conformità dell'articolo 7 e degli articoli da 10 a 15, e se gli Stati membri hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, alla variazione, sospensione o revoca della stessa o al riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'autorità competente dello Stato membro o la Commissione può deferire la questione al comitato per i medicinali per uso umano affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 44 e 45.

Articolo 43

Armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto

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

2. Tenendo conto delle proposte presentate dalle autorità competenti di tutti gli Stati membri, il gruppo di coordinamento può stabilire un elenco dei medicinali per i quali deve essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto, decide in merito all'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto per tali medicinali e informa la Commissione.

3. Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo per consenso sull'azione da adottare, il presidente constata l'accordo e lo trasmette al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e agli Stati membri. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per variare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con il calendario per l'attuazione stabilito nell'accordo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglio illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

4. Qualora, all'interno del gruppo di coordinamento, gli Stati membri rappresentati non riescano a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati, unitamente a una descrizione dettagliata delle questioni su cui gli altri Stati membri non sono stati in grado di raggiungere un accordo e di tutte le posizioni divergenti degli Stati membri presentate, è trasmessa alla Commissione. La Commissione applica la procedura di cui all'articolo 45. Laddove la Commissione, di propria iniziativa o sulla base della raccomandazione del gruppo di coordinamento, ritiene che la questione debba essere deferita al comitato per i medicinali per uso umano, si applica altresì l'articolo 44.

Articolo 44

Deferimento al comitato per i medicinali per uso umano

1. Qualora una questione sia deferita al comitato per i medicinali per uso umano, il comitato per i medicinali per uso umano esamina la questione ed emette un parere motivato entro 60 giorni dalla data di deferimento.

   Tuttavia, per quanto riguarda le questioni deferite al comitato per i medicinali per uso umano a norma dell'articolo 42, dell'articolo 43, paragrafo 4, o dell'articolo 98, il periodo di cui al primo comma del presente paragrafo può essere prorogato dal comitato per i medicinali per uso umano per un ulteriore termine massimo di 90 giorni.

   Su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può decidere un termine più breve di quello previsto al primo comma del presente paragrafo.

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

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

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

Se necessario, il comitato per i medicinali per uso umano può invitare altre persone a fornire informazioni riguardanti la questione e convocare un'audizione pubblica a norma dell'articolo 153, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/…[+].

L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 153, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/…[+].

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

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

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

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 65 deve essere modificato;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

d) occorre sospendere, variare o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale;

e) il medicinale soddisfa le condizioni di cui all'articolo 85 per quanto concerne i medicinali che rispondono a bisogni medici insoddisfatti.

Qualora il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intenda presentare domanda di riesame del parere del comitato per i medicinali per uso umano, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica per iscritto all'Agenzia la propria intenzione entro 12 giorni dal ricevimento del parere del comitato per i medicinali per uso umano e trasmette all'Agenzia le motivazioni dettagliate della domanda entro 60 giorni dal ricevimento del parere.

Entro 60 giorni dal ricevimento delle motivazioni della domanda, il comitato per i medicinali per uso umano riesamina il proprio parere a norma dell'articolo 13, paragrafo 2, terzo comma, del regolamento (UE) 2026/…[+]. Le motivazioni delle conclusioni raggiunte nel suo parere definitivo a seguito di tale riesame sono allegate alla relazione di valutazione di cui all'articolo 13, paragrafo 3, del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

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

a) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 65;

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

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

d) l'etichettatura e il foglio illustrativo.

Articolo 45

Decisione della Commissione

1. Entro 12 giorni dal ricevimento del parere del comitato per i medicinali per uso umano o della posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento secondo quanto disposto all'articolo 41, paragrafo 4, la Commissione presenta al comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 217, paragrafo 1, un progetto di decisione relativa alla domanda in questione ("progetto di decisione") sulla base delle prescrizioni di cui alla presente direttiva.

   In casi debitamente giustificati, la Commissione può rinviare il parere del comitato per i medicinali per uso umano o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in sede di gruppo di coordinamento all'Agenzia o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, per un supplemento d'esame.

   Se il progetto di decisione prevede il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, esso include i documenti di cui all'articolo 41, paragrafo 5, o all'articolo 44, paragrafo 5, secondo comma.

   Se un progetto di decisione diverge dal parere del comitato per i medicinali per uso umano o dalla posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento, la Commissione fornisce una spiegazione dettagliata delle ragioni di tale divergenza.

   La Commissione trasmette il progetto di decisione alle autorità competenti degli Stati membri nonché al richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafi 2 e 3.

3. Se uno Stato membro solleva importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere emesso dal comitato per i medicinali per uso umano o nella posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati in seno al gruppo di coordinamento, la Commissione può rinviare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio all'Agenzia o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, per un supplemento d'esame. In tal caso le procedure di cui ai paragrafi 1 e 2 iniziano nuovamente una volta ricevuta la risposta dell'Agenzia o del gruppo di coordinamento.

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

5. Qualora la procedura stabilita all'articolo 44 e al presente articolo sia avviata a norma dell'articolo 98 e la sua portata comprenda medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata a norma dell'articolo 98, paragrafo 2, secondo comma, la Commissione adotta, se necessario, le decisioni di variazione, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio o di rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate conformemente al presente articolo.

SEZIONE 6

RISULTATI DELL'ESAME DI UNA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NAZIONALE

Articolo 46

Rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Quando rilascia un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente di uno Stato membro informa il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglio illustrativo, dell'etichettatura e delle eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 47 e 48, come pure degli eventuali termini per l'adempimento di dette condizioni.

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

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

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

5. La relazione pubblica di valutazione di cui ai paragrafi 3 e 4 contiene una sintesi redatta in modo tale da essere comprensibile per il pubblico. Tale sintesi comprende, in particolare, una sezione relativa alle condizioni di utilizzazione del medicinale.

6. Le autorità competenti degli Stati membri rendono accessibile al pubblico, senza indebito ritardo, l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale unitamente al riassunto delle caratteristiche del prodotto, al foglio illustrativo, al piano di stewardship antimicrobica e agli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 18, paragrafo 1, lettere a) e b), nonché a eventuali condizioni stabilite a norma degli articoli 47 e 48 e a eventuali obblighi imposti successivamente a norma dell'articolo 89, come pure agli eventuali termini per l'adempimento di tali condizioni e obblighi, per ciascun medicinale da esse autorizzato.

Articolo 47

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale soggetta a condizioni

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

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

b) svolgere studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

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

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

e) disporre di un adeguato sistema di farmacovigilanza;

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

g) nel caso di medicinali per i quali vi sia un'incertezza sostanziale quanto al rapporto tra gli endpoint surrogati e l'esito previsto per la salute, se opportuno e pertinente ai fini del rapporto beneficio/rischio, comprovare obbligatoriamente il beneficio clinico dopo l'autorizzazione;

h) effettuare studi di VRA dopo l'autorizzazione, raccogliere dati di monitoraggio o informazioni sull'uso o attuare adeguate misure di attenuazione dei rischi, qualora sia necessario esaminare o mitigare ulteriormente le preoccupazioni individuate o potenziali in merito a rischi per l'ambiente o la salute pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dopo l'immissione in commercio del medicinale;

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

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

L'obbligo di effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione di cui al primo comma, lettera f), si basa sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 90.

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

Articolo 48

Autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in circostanze eccezionali

1. In circostanze eccezionali in cui, per quanto riguarda una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 7 per un medicinale o una domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente a norma dell'articolo 94 per un'indicazione terapeutica nuova, il richiedente non è in grado di fornire dati completi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, in deroga all'articolo 7, l'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 46, nel rispetto di condizioni specifiche, qualora siano soddisfatte le prescrizioni seguenti:

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

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

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

2. Il mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata e della validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in circostanze eccezionali sono soggetti a una nuova valutazione delle condizioni di cui al paragrafo 1 effettuata conformemente al paragrafo 3.

3. Le autorità competenti degli Stati membri rivalutano le condizioni di cui al paragrafo 1 dopo due anni dalla data in cui la nuova indicazione terapeutica è stata autorizzata o è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o entro un termine più breve specificato dalle autorità competenti degli Stati membri e, successivamente, secondo una frequenza basata sul rischio che le autorità competenti degli Stati membri devono stabilire e che è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

La nuova valutazione delle condizioni è effettuata sulla base di una domanda del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di mantenimento della nuova indicazione terapeutica autorizzata o di mantenimento della validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale in circostanze eccezionali.

Articolo 49

Validità e rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali

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

In deroga al primo comma, un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale rilasciata a norma dell'articolo 48, paragrafo 1.

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

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare una domanda di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di cui al paragrafo 1, secondo o terzo comma. Tale domanda è presentata almeno nove mesi prima della scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

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

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

Articolo 50

Rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale

1. L'autorità competente dello Stato membro rifiuta il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale qualora, verificate le informazioni e i documenti presentati a norma dell'articolo 7 e nel rispetto delle prescrizioni specifiche di cui agli articoli da 10 a 15, ritenga che:

   a) informazioni o documenti presentati a sostegno della domanda non siano conformi all'articolo 7, paragrafi da 1 a 6, o agli articoli da 10 a 15;

   b) il rapporto beneficio/rischio non sia favorevole;

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

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

   e) la VRA sia incompleta o non sufficientemente documentata o i rischi individuati nella VRA non siano stati affrontati in misura sufficiente dal richiedente, anche attraverso misure di attenuazione del rischio, a meno che il richiedente non abbia debitamente giustificato e motivato le ragioni della VRA incompleta o non sufficientemente documentata e l'autorità competente dello Stato membro ritenga che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere rilasciata alla condizione che siano condotti studi per la VRA dopo l'autorizzazione o per attuare misure di attenuazione del rischio di cui all'articolo 47, paragrafo 1, lettera h).

f) l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal richiedente non siano conformi al capo VI o alle informazioni elencate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'esattezza delle informazioni e dei documenti forniti.

SEZIONE 7

PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER I MEDICINALI PER USO PEDIATRICO

Articolo 51

Conformità al piano di indagine pediatrica approvato

1. L'autorità competente dello Stato membro nel quale è presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o una domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del presente capo o del capo VIII verifica se essa sia conforme alle prescrizioni di cui all'articolo 7, paragrafo 5.

2. Quando una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o una domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio è presentata conformemente alla procedura di cui al presente capo, sezione 3 o 4, la verifica della conformità, ivi compresa, se del caso, la richiesta di un parere dell'Agenzia conformemente al paragrafo 3, lettera b), è svolta dallo Stato membro di riferimento.

3. Nei casi seguenti il comitato per i medicinali per uso umano può essere invitato a esprimere un parere in merito alla conformità degli studi condotti dal richiedente rispetto al piano di indagine pediatrica approvato conformemente all'articolo 79 del regolamento (UE) 2026/...[+]:

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

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

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

5. Gli Stati membri tengono debitamente conto di qualsiasi parere espresso conformemente al paragrafo 3.

6. Quando l'autorità competente dello Stato membro, nel corso della valutazione scientifica di una domanda valida di autorizzazione all'immissione in commercio o di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio, conclude che gli studi non sono conformi al piano di indagine pediatrica approvato, il medicinale non può beneficiare dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 88.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Articolo 52

Dati derivanti da un piano di indagine pediatrica

1. Se un'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata o una variazione di una tale autorizzazione è rilasciata a norma del presente capo o del capo VIII:

   a) i risultati di tutti gli studi eseguiti in conformità di un piano di indagine pediatrica approvato di cui all'articolo 7, paragrafo 5, lettera a), sono inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglio illustrativo del medicinale interessato; o

   b) qualsiasi deroga di cui all'articolo 7, paragrafo 5, lettera b), è registrata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, se del caso, nel foglio illustrativo del medicinale interessato.

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

3. Una domanda per indicazioni terapeutiche nuove, comprese le indicazioni pediatriche, forme farmaceutiche nuove, dosaggi nuovi e vie di somministrazione nuove dei medicinali autorizzati conformemente al presente capo o al capo VIII e protetti da un certificato protettivo complementare a norma del regolamento (CE) n. 469/2009, o da un brevetto idoneo al rilascio del certificato protettivo complementare, può essere deferita al comitato per i medicinali per uso umano secondo la procedura di cui agli articoli 44 e 45.

4. La procedura di cui al paragrafo 3 è limitata alla valutazione delle parti specifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto che devono essere oggetto di variazione.

Capo IV
Regime di prescrizione

Articolo 53

Regime di prescrizione dei medicinali

1. Quando autorizzano l'immissione in commercio di un medicinale, le autorità competenti, applicando i criteri di cui all'articolo 54, precisano il regime di prescrizione del medicinale come segue:

   a) medicinale soggetto a prescrizione medica; o

   b) medicinale non soggetto a prescrizione medica.

2. Le autorità competenti degli Stati membri possono prevedere sottocategorie per i medicinali che sono soggetti al regime di prescrizione seguente:

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

b) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;

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

Articolo 54

Medicinali soggetti a prescrizione medica

1. Un medicinale è soggetto a prescrizione medica a norma dell'articolo 53, paragrafo 1, lettera a), qualora:

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

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

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

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

e) sia un antimicrobico; o

f) contenga una sostanza attiva che è persistente, bioaccumulabile e tossica; molto persistente e molto bioaccumulabile; persistente, mobile e tossica; o molto persistente e molto mobile, e per cui sia richiesta la prescrizione medica come misura di minimizzazione del rischio per l'ambiente, fatto salvo il caso in cui altre condizioni di utilizzazione giustifichino il contrario.

2. Gli Stati membri possono stabilire una o più delle condizioni seguenti in relazione alla prescrizione di medicinali di cui al paragrafo 1, lettera e), o di medicinali contenenti le sostanze attive di cui al paragrafo 1, lettera f):

a) limitare le quantità prescritte a quella richiesta per il trattamento o la terapia in questione;

b) limitare la validità della prescrizione medica; o

c) sottoporre determinati antimicrobici a prescrizione medica speciale o a prescrizione medica limitativa.

3. Qualora uno Stato membro preveda che una sottocategoria dei medicinali sia soggetta a prescrizione medica speciale, tiene conto del fatto che:

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

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

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

4. Qualora uno Stato membro preveda che una sottocategoria dei medicinali sia soggetta a prescrizione medica limitativa tiene conto del fatto che:

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

b) il medicinale sia utilizzato nel trattamento di malattie che possono essere diagnosticate soltanto in ambiente ospedaliero o in strutture che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati indipendentemente dal luogo di somministrazione e da quello in cui il follow up ha luogo;

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

5. L'autorità competente di uno Stato membro può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 3 e 4 tenendo conto:

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

b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate, fatta eccezione per i medicinali di cui al paragrafo 1, lettera e).

6. L'autorità competente di uno Stato membro può derogare all'applicazione dei paragrafi 1, 3 e 4 per i medicinali di cui al paragrafo 1, lettera e), per uso topico.

7. Se uno Stato membro non prevede sottocategorie di medicinali, l'autorità competente di tale Stato membro tiene conto nondimeno dei criteri stabiliti ai paragrafi 3 e 4 del presente articolo per determinare se un dato medicinale sia un medicinale soggetto a prescrizione medica.

Articolo 55

Medicinali non soggetti a prescrizione medica

Un medicinale non è soggetto a prescrizione medica se non soddisfa i criteri di cui all'articolo 54, paragrafi 1, 3 e 4, o, qualora sia applicabile l'articolo 54, paragrafo 5o 6.

Articolo 56

Modifica del regime di prescrizione

Quando elementi nuovi sono comunicati alle autorità competenti di uno Stato membro, queste esaminano ed eventualmente modificano il regime di prescrizione di un medicinale, applicando i criteri elencati all'articolo 54.

In caso di carenza potenziale, prevista o effettiva, di un medicinale che metta a rischio le esigenze dei pazienti o la salute pubblica, le autorità competenti degli Stati membri possono modificare temporaneamente il regime di prescrizione di un medicinale da "non soggetto a prescrizione medica" a "soggetto a prescrizione medica" oppure da "soggetto a prescrizione medica" a "soggetto a prescrizione medica limitativa". La modifica è ritirata non appena cessa la carenza o il rischio di carenza.

Articolo 57

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

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

Capo V

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

Articolo 58

Obblighi generali

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

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

3. In caso di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio, tutte le pertinenti disposizioni della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+] continuano ad applicarsi al medicinale immesso in commercio a norma di tale autorizzazione prima della data del ritiro per un periodo di tempo congruo. Tale periodo è approvato dall'autorità competente prima del ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

   Le disposizioni per l'attuazione del primo comma sono giustificate da motivi di tutela della salute pubblica e proporzionate all'obiettivo di tale tutela, conformemente al trattato, specie per quanto riguarda la libera circolazione delle merci e la concorrenza.

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce e verifica, in tutte le fasi della fabbricazione e della distribuzione, che i materiali di partenza, i componenti dei medicinali e i medicinali stessi siano conformi alle prescrizioni della presente direttiva e, over pertinente, del regolamento (UE) 2026/…[+] e di altre normative dell'Unione.

6. Per le combinazioni integrate di un medicinale con un dispositivo medico e per le combinazioni di un medicinale con un prodotto diverso da un dispositivo medico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'intero prodotto in termini di conformità del medicinale alle prescrizioni della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se ritiene, o ha motivo di credere, che il medicinale che ha messo a disposizione sul mercato non sia conforme all'autorizzazione all'immissione in commercio o alla presente direttiva o al regolamento (UE) 2026/…[+], procede immediatamente a:

   a) intraprendere l'azione correttiva necessaria per rendere conforme il medicinale, ritirarlo o richiamarlo, a seconda dei casi; e

   b) informare le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, e i distributori interessati.

9. Su richiesta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, campioni gratuiti in quantità sufficienti da consentire lo svolgimento di controlli sui medicinali che ha immesso in commercio.

10. Su richiesta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni mediche per il medicinale.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Articolo 59

Prescrizioni specifiche riguardanti la messa a disposizione e la fornitura di un medicinale in uno Stato membro

1. Al fine di facilitare l'accesso a un medicinale coperto da un'autorizzazione all'immissione in commercio valida nel territorio di uno Stato membro e soggetto alla protezione normativa a norma dell'articolo 83 o, se applicabile, all'esclusiva di mercato conformemente all'articolo 73 del regolamento (UE) 2026/…[+], uno Stato membro può chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di immettere il medicinale in commercio in tale Stato membro e di fornirlo in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione, come specificato da tale Stato membro.

2. Ai fini del paragrafo 1, uno Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intraprenda una o più delle azioni seguenti:

   a) presentare una domanda valida di fissazione dei prezzi e di rimborso, conformemente al diritto nazionale;

   b) soddisfare le prescrizioni specifiche per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nelle procedure di appalto, conformemente al diritto nazionale e dell'Unione;

   c) stabilire un piano di introduzione, conformemente al paragrafo 3.

   Le modalità pratiche relative all'attuazione delle prescrizioni di cui al presente paragrafo sono proporzionate all'obiettivo perseguito e conformi al diritto dell'Unione.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Ai fini del paragrafo 2, lettera c), il piano di introduzione comprende informazioni sulla fornitura del medicinale da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'arco di un determinato periodo nello Stato membro interessato. Il piano di introduzione è elaborato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e approvato dallo Stato membro interessato. Ove giustificato, lo Stato membro può esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorni il piano di introduzione.

4. Le richieste a norma del paragrafo 1, unitamente alle modalità pratiche di cui al paragrafo 2, sono comunicate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro un anno dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in questione. La comunicazione di cui al presente paragrafo contiene un riferimento esplicito al presente articolo.

   Ai fini dell'attuazione del presente articolo, lo Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio cooperano lealmente e si adoperano al massimo per garantire, nei limiti delle loro responsabilità, la disponibilità e la fornitura del medicinale in questione.

5. Se, entro tre anni dalla data in cui uno Stato membro ha presentato la propria richiesta a norma del paragrafo 2 del presente articolo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha, nei limiti delle sue responsabilità, messo a disposizione il medicinale e non lo ha fornito in modo continuativo durante tale periodo in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro richiedente, la protezione normativa del mercato per tale medicinale di cui all'articolo 83, paragrafo 2, della presente direttiva e, se del caso, la proroga dell'esclusiva di mercato di cui all'articolo 74, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/…[+] non si applicano nel suddetto Stato membro. In tali casi si applica l'articolo 169, paragrafo 5, della presente direttiva.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

6. Lo Stato membro mette a disposizione del pubblico le informazioni di cui al paragrafo 5 senza indebito ritardo. Per i medicinali autorizzati conformemente al regolamento (UE) 2026/…[+], lo Stato membro ne dà notifica altresì all'Agenzia.

7. In deroga all'articolo 83, paragrafo 1, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio può essere convalidata e valutata dalle autorità competenti degli Stati membri o dall'Agenzia sei anni dopo l'inizio del periodo di protezione normativa dei dati del medicinale di riferimento, qualora il medicinale sia un medicinale generico o un medicinale biosimilare e qualora uno Stato membro abbia messo a disposizione del pubblico le informazioni relative a tale medicinale di riferimento conformemente al paragrafo 6.

   Le autorizzazioni all'immissione in commercio convalidate e valutate conformemente al primo comma non sono rilasciate prima della scadenza del periodo di protezione normativa dei dati.

8. Il presente articolo non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali o delle norme procedurali, anche per quanto riguarda la fissazione dei prezzi e il rimborso, gli appalti pubblici o qualsiasi altra procedura, che mirano a mettere a disposizione e fornire il medicinale in questione nel territorio degli Stati membri in qualsiasi momento successivo al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Il presente articolo non pregiudica nemmeno il diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di mettere a disposizione e fornire il medicinale in questione in uno Stato membro seguendo le pertinenti procedure previste dal diritto nazionale, indipendentemente dal fatto che tale Stato membro abbia presentato una richiesta a norma del paragrafo 1.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

9. I rappresentanti degli Stati membri possono chiedere alla Commissione di discutere questioni relative all'applicazione pratica del presente articolo in sede di comitato istituito dalla decisione 75/320/CEE del Consiglio[50] ("comitato farmaceutico"). La Commissione può invitare gli organismi competenti per la valutazione delle tecnologie sanitarie di cui al regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio[51] o gli organismi nazionali competenti per la fissazione dei prezzi e il rimborso, se necessario, a partecipare alle deliberazioni del comitato farmaceutico.

Il comitato farmaceutico può procedere a uno scambio di opinioni sulle misure nazionali previste in caso di mancato rispetto degli obblighi di cui al presente articolo.

10. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rispettano gli obblighi di cui al presente articolo, tranne in circostanze eccezionali e imprevedibili, ad esempio quelle relative a interruzioni della fornitura, o in circostanze debitamente giustificate che sfuggono completamente al loro controllo, le cui conseguenze non avrebbero potuto essere evitate anche se fossero state adottate tutte le misure ragionevoli più efficaci. In tali casi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce una spiegazione del caso e delle circostanze e giustifica i motivi della non conformità.

---

50 Decisione 75/320/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa alla creazione di un comitato farmaceutico (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 23, ELI: http://data.europa.eu/eli/dec/1975/320/oj).

51 Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2021, relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE (GU L 458 del 22.12.2021, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj).

Articolo 60

Responsabilità di comunicare il sostegno finanziario pubblico

1. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiarano al pubblico qualsiasi sostegno finanziario diretto ricevuto da qualsiasi autorità pubblica, organismo finanziato con fondi pubblici, organizzazione di beneficenza od organizzazione o fondo senza scopo di lucro in relazione a qualsiasi attività di ricerca e sviluppo di un medicinale oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o centralizzata, indipendentemente dal soggetto giuridico che ha ricevuto tale sostegno.

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

   a) predispone una relazione elettronica che elenchi:

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

      ii) l'organismo che ha fornito il sostegno finanziario di cui al punto i);

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

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

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

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

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

4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengono aggiornato il link e, se necessario, aggiornano annualmente la relazione.

5. Gli Stati membri adottano opportune misure per garantire il rispetto dei paragrafi 1, 2 e 4 da parte dei titolari dell'immissione in commercio stabiliti nel proprio territorio.

6. La Commissione adotta atti di esecuzione con riguardo alla definizione dei principi e del formato per le informazioni da comunicare a norma del paragrafo 2, entro il … [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

Articolo 61

Tracciabilità delle sostanze utilizzate nella fabbricazione di medicinali

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

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

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

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i suoi fornitori dispongono di sistemi e procedure per individuare le altre persone fisiche o giuridiche cui sono stati forniti una sostanza attiva, un materiale di partenza, un eccipiente o qualsiasi altra sostanza utilizzata nella fabbricazione di un medicinale di cui al paragrafo 2. Tali informazioni sono messe a disposizione dell'Agenzia o delle autorità competenti degli Stati membri, a seconda dei casi, su richiesta.

Articolo 62

Immissione in commercio di medicinali con indicazioni pediatriche

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

Un registro coordinato dall'Agenzia, accessibile al pubblico, riporta i termini applicabili a norma del presente articolo.

Articolo 63

Interruzione dell'immissione in commercio di medicinali per uso pediatrico

Qualora un medicinale sia autorizzato per un'indicazione pediatrica e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia beneficiato dei premi e degli incentivi di cui all'articolo 88 della presente direttiva o all'articolo 95 del regolamento (UE) 2026/...[+] e i periodi di protezione siano scaduti, e qualora il titolare dell'autorizzazione intenda interromperne l'immissione in commercio, quest'ultimo trasferisce l'autorizzazione all'immissione in commercio a terzi o consente a terzi, che abbiano dichiarato l'intenzione di continuare a immettere in commercio il medicinale in questione, l'utilizzo della documentazione farmaceutica, non clinica e clinica contenuta nel fascicolo relativo al medicinale a norma dell'articolo 15 della presente direttiva.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, la propria intenzione di interrompere l'immissione in commercio del medicinale almeno 12 mesi prima di tale interruzione. Le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, rendono pubblica tale circostanza.

Articolo 64

Responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Capo VI
Informazioni sul prodotto

Articolo 65

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le informazioni che figurano nell'allegato V.

2. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui agli articoli da 10 a 13 e le successive variazioni di tali autorizzazioni all'immissione in commercio, se una o più indicazioni terapeutiche, posologie, forme farmaceutiche, modalità o vie di somministrazione o qualsiasi altra modalità con cui il medicinale può essere utilizzato e che fanno parte del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento sono ancora coperte da un brevetto o da un certificato protettivo complementare per i medicinali al momento della commercializzazione del medicinale generico, biosimilare, ibrido o bioibrido, il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio o la variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico, biosimilare, ibrido o bioibrido può chiedere di non includere tali informazioni nella sua autorizzazione all'immissione in commercio. In tali casi, tuttavia, tutte le informazioni pertinenti in materia di sicurezza relative all'uso sicuro del medicinale sono incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Articolo 66

Principi generali relativi al foglio illustrativo

1. L'esistenza di un foglio illustrativo dei medicinali è obbligatoria. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mette a disposizione il foglio illustrativo nel confezionamento in formato cartaceo ed elettronico, conformemente alle specifiche, agli standard e al formato specificati dagli atti di esecuzione adottati a norma del paragrafo 6.

2. Il foglio illustrativo è redatto e strutturato in modo chiaro e comprensibile, permettendo agli utilizzatori di agire in maniera corretta, se necessario con l'aiuto di operatori sanitari.

3. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere, per categorie specifiche di medicinali o per tutti i medicinali, previa consultazione dei pazienti, degli operatori sanitari e di altri portatori di interessi pertinenti, che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio siano unicamente tenuti a rendere disponibile una versione elettronica del foglio illustrativo.

   Qualora uno Stato membro decida che i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio siano unicamente tenuti a rendere disponibile una versione elettronica del foglietto illustrativo:

   a) il diritto del paziente a una copia stampata del foglio illustrativo è garantito a richiesta e gratuitamente;

   b) non impedisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la fornitura del foglio illustrativo in formato cartaceo in aggiunta alla versione elettronica su base volontaria.

Si deve provvedere affinché l'informazione in formato digitale sia facilmente accessibile a tuti i pazienti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della preparazione della versione elettronica del foglio illustrativo e di provvedere affinché le versioni elettronica e stampata del foglio illustrativo siano prontamente messe a disposizione del paziente.

4. L'obbligo di mettere a disposizione il foglio illustrativo in formato cartaceo nel confezionamento in uno Stato membro non costituisce una giustificazione al rifiuto, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, di fornire il medicinale sul mercato di tale Stato membro.

5. In deroga ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo, se le informazioni che devono essere fornite a norma degli articoli 67 e 76 sono riportate sul confezionamento secondario o sul confezionamento primario, non è necessario sia presente un foglio illustrativo.

6. Entro il ... [18 mesi dalla data di entrata in vigore della direttiva] la Commissione adotta atti di esecuzione al fine di:

   a) stabilire norme e formati comuni per la versione elettronica del foglio illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura, tenendo conto delle tecnologie disponibili;

   b) stabilire criteri per la fornitura delle informazioni sul prodotto di cui alla lettera a) da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio attraverso piattaforme digitali e servizi digitali sicuri, nonché per la fornitura, l'istituzione, la gestione e l'accessibilità di tali piattaforme e servizi digitali;

c) stabilire le procedure necessarie per convalidare la versione elettronica dei fogli illustrativi e metterli a disposizione dei pazienti;

d) specificare le informazioni presenti sul confezionamento relative alle modalità di accesso alla versione elettronica del foglio illustrativo;

e) specificare i dettagli su come includere il simbolo mondiale della resistenza antimicrobica comunemente riconosciuto di cui all'articolo 72, paragrafo 2, nella sezione del foglio illustrativo contenente tale simbolo, le informazioni specifiche sul medicinale in questione e le informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'importanza di un uso e di uno smaltimento adeguati degli antimicrobici.

Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

7. L'Agenzia mette a disposizione un sistema che permette di inserire le informazioni elettroniche sui prodotti previa consultazione degli Stati membri e dei portatori di interessi pertinenti. Il sistema è disponibile entro il … [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

8. Quando si accede al foglio illustrativo per via elettronica è garantita la protezione dei dati personali. Le tecnologie che danno accesso alle informazioni garantiscono la protezione dei dati personali conformemente al regolamento (UE) 2016/679 e alla direttiva 2002/58/CE e non consentono l'identificazione, la profilazione o il tracciamento delle persone, né sono utilizzate per finalità commerciali, comprese le attività pubblicitarie o di marketing.

Articolo 67

Contenuto del foglio illustrativo

1. Il foglio illustrativo è redatto in conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 65, paragrafo 1, e contiene le informazioni che figurano all'allegato VI.

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

Articolo 68

Etichettatura sul confezionamento secondario o primario

1. Le informazioni di etichettatura elencate nell'allegato IV figurano sul confezionamento secondario dei medicinali o, in sua assenza, sul confezionamento primario, ad eccezione del confezionamento di cui all'articolo 69, paragrafi 2 e 3.

2. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di:

   a) modificare l'elenco delle informazioni di etichettatura di cui all'allegato IV per tener conto del progresso scientifico o delle esigenze dei pazienti;

   b) integrare l'allegato IV inserendo un elenco ridotto di informazioni obbligatorie di etichettatura che figurano sul confezionamento secondario delle confezioni multi-Paese che sono anche multilingue.

Articolo 69

Etichettatura sui confezionamenti sotto forma di blister o sui confezionamenti primari di piccole dimensioni

1. Il confezionamento primario diverso da quello di cui ai paragrafi 2 e 3 reca le informazioni di etichettatura elencate nell'allegato IV.

2. Se contenuto in un confezionamento secondario conforme a quanto prescritto dagli articoli 68 e 76, il confezionamento primario che si presenta sotto forma di blister reca almeno le informazioni seguenti:

   a) la denominazione del medicinale;

   b) il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che immette il prodotto in commercio;

   c) la data di scadenza;

   d) il numero del lotto.

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni sui quali è impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 68 e 76 recano almeno le informazioni seguenti:

   a) la denominazione del medicinale e, se necessario, la via di somministrazione;

   b) il modo di somministrazione, qualora non si evinca dalla denominazione del medicinale o dalla via di somministrazione del medicinale di cui alla lettera a);

c) la data di scadenza;

d) il numero del lotto;

e) il contenuto in peso, in volume o in unità.

Articolo 70

Caratteristiche di sicurezza

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica soddisfano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), fatto salvo il caso in cui essi figurino nell'elenco compilato a norma del paragrafo 2, secondo comma, lettera b).

   I medicinali non soggetti a prescrizione medica non sono tenuti a soddisfare le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), a meno che non figurino nell'elenco conformemente al paragrafo 2, secondo comma, lettera b), o qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio scelga di esibire tali caratteristiche.

2. La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare l'allegato IV stabilendo norme dettagliate per le caratteristiche di sicurezza.

   Tali atti delegati stabiliscono:

   a) le caratteristiche e le specifiche tecniche dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), punto ii), che consente la verifica dell'autenticità dei medicinali e l'identificazione delle singole confezioni;

b) gli elenchi dei medicinali o delle categorie di medicinali che, nel caso di medicinali soggetti a prescrizione medica, non recano le caratteristiche di sicurezza e, nel caso di medicinali non soggetti a prescrizione medica, recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p);

c) le procedure per la notifica alla Commissione di cui al paragrafo 4 e un sistema rapido di valutazione e di decisione in merito a tale notifica ai fini dell'applicazione della lettera b);

d) le modalità di verifica delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), da parte dei fabbricanti, dei distributori all'ingrosso, dei farmacisti e delle altre persone fisiche o giuridiche autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico, nonché delle autorità competenti degli Stati membri o dell'Agenzia, a seconda dei casi;

e) le disposizioni in materia di costituzione, gestione e accessibilità di un sistema di archivi in cui sono contenute le informazioni sulle caratteristiche di sicurezza che consentono la verifica dell'autenticità e l'identificazione dei medicinali, come previsto all'allegato IV, lettera p).

Nell'elaborare gli elenchi di cui al secondo comma, lettera b), la Commissione tiene conto del rischio di falsificazione relativo ai medicinali o alle categorie di medicinali interessati. A tale fine, si applicano almeno i criteri seguenti:

a) il prezzo del medicinale e il suo volume di vendita;

b) il numero e la frequenza dei casi pregressi di medicinali falsificati segnalati nell'Unione e nei paesi terzi nonché l'evoluzione aggiornata del numero e della frequenza di tali casi;

c) le caratteristiche specifiche dei medicinali interessati;

d) la gravità delle patologie da curare;

e) altri potenziali rischi per la salute pubblica.

Le modalità di cui al secondo comma, lettera d), consentono di verificare l'autenticità di ogni confezione di medicinali fornita che reca le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), e determinano la portata della verifica. All'atto di stabilire siffatte modalità, si tiene conto delle caratteristiche proprie delle catene di approvvigionamento negli Stati membri e della necessità di garantire che l'impatto delle misure di verifica su determinati soggetti nelle catene di approvvigionamento sia proporzionato.

Ai fini del secondo comma, lettera e), i costi del sistema di archivi sono a carico del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale che reca le caratteristiche di sicurezza, a seconda dei casi.

3. Nell'adottare gli atti delegati di cui al paragrafo 2, la Commissione tiene in debita considerazione almeno gli aspetti seguenti:

a) la protezione dei dati personali quale disciplinata dal diritto dell'Unione;

b) l'interesse legittimo di proteggere le informazioni di natura commerciale a carattere riservato;

c) la proprietà e la riservatezza dei dati generati dall'uso delle caratteristiche di sicurezza; e

d) il rapporto costo/efficacia delle misure.

4. Le autorità competenti degli Stati membri notificano alla Commissione i medicinali non soggetti a prescrizione medica che considerano a rischio di falsificazione e possono informare la Commissione sui medicinali che non considerano a rischio di falsificazione in base ai criteri di cui al paragrafo 2, terzo comma.

5. Ai fini del rimborso o della farmacovigilanza, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione dell'identificativo univoco delle caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), punto ii), a qualsiasi medicinale soggetto a prescrizione medica o a rimborso.

6. Ai fini del rimborso, della farmacovigilanza o della farmacoepidemiologia oppure per monitorare eventuali carenze potenziali, previste o effettive, di un medicinale, come anche per valutare la situazione di approvvigionamento generale al fine di scongiurare carenze, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, possono utilizzare le informazioni contenute nel sistema di archivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, lettera e).

7. Ai fini della sicurezza dei pazienti, gli Stati membri possono estendere l'ambito di applicazione del sistema di prevenzione delle manomissioni di cui all'allegato IV, lettera p) a qualsiasi medicinale.

Articolo 71

Etichettatura e foglio di istruzioni dei radionuclidi e dei radiofarmaci

1. Oltre alle norme di cui al presente capo, l'imballaggio esterno ed il contenitore dei medicinali contenenti radionuclidi sono etichettati in conformità delle norme dell'Agenzia internazionale per l'energia atomica sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi. Inoltre, l'etichettatura è conforme alle disposizioni di cui ai paragrafi 2 e 3.

2. L'etichetta del contenitore blindato di protezione riporta le informazioni richieste all'articolo 68. Inoltre, l'etichetta del contenitore blindato di protezione spiega chiaramente i codici usati sul flaconcino, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità di radioattività per dose o per flaconcino ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri nel contenitore.

3. Oltre a quanto prescritto dall'articolo 68, l'etichettatura del flaconcino riporta le informazioni seguenti:

   a) la denominazione del medicinale o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide;

   b) l'identificazione del lotto e la data di scadenza;

c) il simbolo internazionale della radioattività;

d) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

e) la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio verifica che nel confezionamento dei radiofarmaci, dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi o dei precursori di radionuclidi sia allegato un foglio illustrativo contenente istruzioni dettagliate. Il testo di tale foglio illustrativo è stabilito in conformità dell'articolo 67, paragrafo 1. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'utilizzatore e il paziente devono prendere durante la preparazione e la somministrazione del medicinale, nonché le particolari precauzioni da prendere per lo smaltimento del confezionamento e del contenuto non utilizzato.

Articolo 72

Obblighi speciali di informazione per gli antimicrobici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che il materiale educativo sia disponibile per gli operatori sanitari, anche attraverso gli informatori scientifici di cui all'articolo 178, paragrafo 1, lettera c), per quanto concerne l'uso appropriato di strumenti diagnostici, le prove o altri approcci diagnostici relativi ad agenti patogeni resistenti agli antimicrobici, che fornisca informazioni in merito all'uso dell'antimicrobico. Tale materiale educativo è compatibile e conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include una sezione all'inizio del foglio illustrativo degli antimicrobici contenente il simbolo mondiale della resistenza antimicrobica, informazioni specifiche sul medicinale in questione nonché informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'importanza dell'uso e dello smaltimento adeguati degli antimicrobici.

Qualora uno Stato membro decida, conformemente all'articolo 66, paragrafo 3, primo comma, che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio siano unicamente tenuti a rendere disponibile una versione elettronica del foglio illustrativo, le informazioni di cui al primo comma del presente paragrafo sono messe a disposizione dei pazienti anche in formato cartaceo ("scheda di sensibilizzazione"). La scheda di sensibilizzazione è presentata in modo distinto e immediatamente visibile. Tuttavia, nei casi debitamente giustificati di cui all'articolo 78, uno Stato membro può decidere di esentare i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dall'obbligo di mettere a disposizione dei pazienti la scheda di sensibilizzazione in formato cartaceo.

3. Il testo delle informazioni di cui al paragrafo 2 è allineato all'allegato VI.

Articolo 73
Leggibilità

Il foglio illustrativo, le informazioni dell'etichetta e la scheda di sensibilizzazione di cui al presente capo sono facilmente leggibili e comprensibili, e indelebili.

Articolo 74

Accessibilità per le persone con disabilità

La denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio, se del caso, e dalla forma farmaceutica, se del caso, figura anche in alfabeto Braille sul confezionamento secondario. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che il foglio illustrativo di cui all'articolo 66 sia messo a disposizione gratuitamente, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati alle persone con disabilità, compresi i non vedenti e gli ipovedenti.

Articolo 75

Prescrizioni degli Stati membri in materia di etichettatura

1. Fatto salvo l'articolo 81, gli Stati membri possono esigere il ricorso a determinate modalità di etichettatura del medicinale che consentano di accertare quanto segue:

   a) il prezzo del medicinale;

   b) le condizioni di rimborso;

   c) il regime di prescrizione del medicinale, conformemente al capo IV;

   d) l'autenticità e l'identificazione del medicinale conformemente all'articolo 70, paragrafo 5;

   e) l'identità del medicinale conformemente alle prescrizioni nazionali, anche per motivi statistici.

2. Quanto ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata di cui all'articolo 6, nell'applicazione del presente articolo gli Stati membri prendono in considerazione gli orientamenti pubblicati a norma dell'articolo 80.

Articolo 76

Segni e pittogrammi

Il confezionamento secondario o, qualora quest'ultimo non sia presente, il confezionamento primario, e il foglio illustrativo possono riportare segni o pittogrammi miranti a chiarire alcuni elementi della documentazione o alcune informazioni di cui all'articolo 67, paragrafo 1, e agli articoli 68 e 72, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.

Articolo 77

Prescrizioni relative alle lingue

1. Le informazioni relative al foglio illustrativo e all'etichettatura di cui all'articolo 67, paragrafo 1, e all'articolo 68, paragrafo 1, sono redatte in una o più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato da tale Stato membro ai fini della presente direttiva.

   La versione elettronica del foglio illustrativo è altresì redatta in inglese.

2. Il paragrafo 1 non osta a che le informazioni relative al foglio illustrativo e all'etichettatura siano riportate in diverse lingue, purché in tutte le lingue impiegate siano riportate le stesse informazioni.

3. La scheda di sensibilizzazione di cui all'articolo 72, paragrafo 2, è redatta in una o più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio come specificato da tale Stato membro ai fini della presente direttiva.

4. Uno Stato membro può dispensare pienamente o parzialmente dall'obbligo che il foglio illustrativo, le informazioni di etichettatura e la scheda di sensibilizzazione siano redatti in una o più lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio, come specificato da tale Stato membro, ai fini della presente direttiva.

5. In deroga al paragrafo 1, 3 o 4, nel caso di confezioni multilingue o delle confezioni multi-Paese che sono anche multilingue, gli Stati membri possono consentire che, il foglio illustrativo, le informazioni di etichettatura e la scheda di sensibilizzazione siano solamente in una lingua ufficiale dell'Unione comunemente compresa negli Stati membri in cui la confezione multilingue o la confezione per più Stati che è anche multilingue è commercializzata.

Articolo 78

Dispense degli Stati membri dalle prescrizioni in materia di etichettatura e foglio illustrativo

Le autorità competenti degli Stati membri, fatte salve le misure che ritengono necessarie per salvaguardare la salute pubblica, possono dispensare dall'obbligo che le informazioni richieste a norma degli articoli 67, 68 e 69 figurino sull'etichettatura e sul foglio illustrativo nei casi seguenti:

a) se il medicinale non è destinato ad essere consegnato direttamente al paziente;

b) in caso di problemi per quanto concerne la disponibilità del medicinale;

c) se vi sono vincoli di spazio dovuti alle dimensioni del confezionamento o del foglio illustrativo o nel caso di confezioni o fogli illustrativi multilingue o per più Stati;

d) nel contesto di un'emergenza di sanità pubblica;

e) al fine di facilitare l'accesso ai medicinali negli Stati membri.

Articolo 79

Approvazione dell'etichettatura e del foglio illustrativo

1. Uno o più modelli del confezionamento secondario e di quello primario di un medicinale, unitamente al foglio illustrativo, sono presentati alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Sono inoltre forniti alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, i risultati delle valutazioni realizzate in cooperazione con gruppi mirati di pazienti.

2. Le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, negano l'autorizzazione all'immissione in commercio qualora l'etichettatura od il foglio illustrativo non sia conforme al presente capo o non sia compatibile con le informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. Qualunque progetto di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglio illustrativo contemplato dal presente capo e che non è connesso con il riassunto delle caratteristiche del prodotto è presentato alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi. Se le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, non si sono pronunciate contro il progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda, il richiedente può procedere alle modifiche.

4. Il fatto che le autorità competenti non abbiano negato un'autorizzazione all'immissione in commercio in applicazione del paragrafo 2 o una modifica dell'etichettatura o del foglio illustrativo in applicazione del paragrafo 3 non incide sulla responsabilità di diritto comune del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 80

Orientamenti in merito alle informazioni di etichettatura

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

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

b) la formulazione sull'uso prudente degli antimicrobici;

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

d) la leggibilità delle informazioni che figurano sull'etichetta e sul foglio illustrativo;

e) i metodi per l'identificazione e l'autenticazione dei medicinali;

f) le informazioni relative a eccipienti specifici che compaiono sull'etichetta dei medicinali;

g) le modalità armonizzate di applicazione dell'articolo 75;

h) l'uso di segni, pittogrammi e abbreviazioni.

Articolo 81

Immissione in commercio di medicinali etichettati

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

Articolo 82

Non conformità alle prescrizioni in materia di etichettatura e foglio illustrativo

In caso di non conformità alle disposizioni del presente capo, le autorità competenti degli Stati membri, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, possono sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio sino a quando l'etichettatura ed il foglio illustrativo del medicinale in questione non siano stati resi conformi al presente capo.

Capo VII

Protezione normativa dei dati e protezione normativa del mercato, bisogni medici insoddisfatti e premi per i medicinali per uso pediatrico

Articolo 83

Protezione normativa dei dati e protezione normativa del mercato

1. Qualora un'autorizzazione all'immissione in commercio sia stata rilasciata per un medicinale ai sensi dell'articolo 7, paragrafo 2, della presente direttiva, i dati di cui all'allegato I, presentati al fine di ottenere tale autorizzazione all'immissione in commercio, non sono menzionati da un altro richiedente l'immissione in commercio per una successiva autorizzazione all'immissione in commercio per un periodo di otto anni a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, o di nove anni a decorrere da tale data nei casi in cui sia concesso un ulteriore anno di protezione dei dati ai sensi dell'articolo 41, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/...[+] ("periodo di protezione normativa dei dati"). Per le autorizzazioni all'immissione in commercio che appartengono alla medesima autorizzazione all'immissione in commercio globale conformemente all'articolo 6, paragrafo 2, della presente direttiva, il periodo di protezione normativa dei dati decorre dalla data in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale è stata rilasciata nell'Unione.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Un medicinale per il quale è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio successiva di cui al paragrafo 1 non può essere immesso in commercio per un periodo di un anno dopo la scadenza del periodo di protezione normativa dei dati ("periodo di protezione normativa del mercato"). Il periodo di protezione normativa del mercato può essere prorogato conformemente all'articolo 84.

3. In deroga al paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato può concedere al richiedente di un'altra autorizzazione all'immissione in commercio l'accesso ai propri dati presentati in conformità dell'allegato I, mediante una lettera di accesso ai sensi dell'articolo 15.

4. In deroga ai paragrafi 1 e 2, qualora un'autorità pertinente dell'Unione abbia concesso una licenza obbligatoria a norma del regolamento (UE) 2025/2645 o di quadri nazionali sulla concessione di licenze obbligatorie, la protezione normativa dei dati e la protezione normativa del mercato nei confronti di tale titolare della licenza è sospesa nella misura imposta dalla licenza obbligatoria, per la durata e il territorio degli Stati membri per il quale è stata rilasciata la licenza obbligatoria.

5. Il periodo di protezione normativa dei dati si applica anche negli Stati membri in cui il medicinale non è o non è più autorizzato.

6. Le autorità competenti degli Stati membri rendono disponibile sul loro sito web l'elenco dei medicinali per i quali hanno rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e che sono tutelati dalla protezione normativa dei dati e dalla protezione normativa del mercato, indicando la proroga applicabile a norma dell'articolo 84. L'Agenzia compila e pubblica un elenco di collegamenti ipertestuali ai siti web di cui al presente paragrafo.

Articolo 84

Periodi aggiuntivi di protezione normativa del mercato

1. Il periodo di protezione normativa del mercato di cui all'articolo 83, paragrafo 2, è prorogato di 12 mesi:

   a) se, al momento della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che il medicinale risponde a bisogni medici insoddisfatti di cui all'articolo 85; o

   b) per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che:

      i) le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia; e

      ii) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima all'autorità competente nell'Unione o è stata presentata entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda per la prima autorizzazione all'immissione in commercio al di fuori dell'Unione; o

c) per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostra che:

   i) le sperimentazioni cliniche a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio utilizzano un comparatore pertinente e basato su evidenze, conformemente al parere scientifico fornito dall'Agenzia; e

   ii) le sperimentazioni cliniche che valutano l'efficacia del medicinale e sono utilizzate per l'autorizzazione all'immissione in commercio sono state condotte in più di uno Stato membro; o

d) per i medicinali contenenti una nuova sostanza attiva, se il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio giustifica che una sperimentazione clinica di cui alla lettera b), punto i), e alla lettera c), punto i), non è possibile o adeguata e dimostra che:

   i) le sperimentazioni cliniche che valutano l'efficacia del medicinale e sono utilizzate per l'autorizzazione all'immissione in commercio sono state condotte in più di uno Stato membro; e

   ii) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima all'autorità competente nell'Unione o è stata presentata entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda per la prima autorizzazione all'immissione in commercio al di fuori dell'Unione.

Nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata rilasciata a norma dell'articolo 20 del regolamento (UE) 2026/...[+], la proroga di cui al primo comma, lettera a), si applica soltanto se:

– entro quattro anni dal rilascio di detta autorizzazione, il medicinale ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 20, paragrafo 7, del regolamento (UE) 2026/...[+]; e

– nel caso dei medicinali di cui all'articolo 85, paragrafo 1, lettera b), della presente direttiva, gli studi di cui all'articolo 20, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2026/...[+] comprendono sperimentazioni cliniche che utilizzano, ove possibile e opportuno, un comparatore pertinente e basato su evidenze.

2. Il periodo di protezione normativa del mercato è prorogato di un ulteriore anno se, durante il periodo di protezione normativa dei dati di cui all'articolo 83, paragrafo 1, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche che, durante la valutazione scientifica precedente alla loro autorizzazione e sulla base dei dati giustificativi presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti. Tale proroga può essere concessa una sola volta.

3. La durata cumulativa della protezione normativa del mercato per un medicinale non supera i due anni dalla data di scadenza della protezione normativa dei dati, tranne nel caso in cui sia concesso un ulteriore anno di protezione normativa del mercato a norma del paragrafo 2.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. L'Agenzia stabilisce orientamenti scientifici in merito ai criteri per proporre un comparatore pertinente e basato su evidenze per le sperimentazioni cliniche, di cui al paragrafo 1, lettera b), punto i), e lettera c), punto i), tenendo conto dei risultati della consultazione della Commissione e delle autorità o degli organismi coinvolti nel processo di consultazione di cui all'articolo 169 del regolamento (UE) 2026/...[+].

Articolo 85

Medicinali che rispondono a bisogni medici insoddisfatti

1. Si considera che un medicinale risponda a bisogni medici insoddisfatti se almeno una delle sue indicazioni terapeutiche riguarda una malattia potenzialmente letale o gravemente debilitante e se è soddisfatta almeno una delle condizioni seguenti:

   a) non esiste un medicinale autorizzato nell'Unione per tale malattia;

   b) l'impiego del suddetto medicinale per tale malattia comporta un miglioramento clinicamente rilevante dell'efficacia o della sicurezza con efficacia almeno comparabile, rispetto ai medicinali esistenti o ad altri metodi di prevenzione, diagnosi o trattamento autorizzati nell'Unione.

2. I medicinali qualificati come orfani di cui all'articolo 69 del regolamento (UE) 2026/…[+] sono considerati rispondere a bisogni medici insoddisfatti.

3. L'Agenzia adotta orientamenti scientifici a sostegno dell'applicazione del presente articolo. A tal fine consulta la Commissione e le autorità o gli organismi coinvolti nel processo di consultazione di cui all'articolo 169 del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Articolo 86

Protezione normativa dei dati per i medicinali riposizionati

1. A un medicinale, in relazione a un'indicazione terapeutica nuova non precedentemente autorizzata nell'Unione per la sostanza o le sostanze attive, è concesso un periodo di protezione normativa dei dati di quattro anni, a condizione che:

   a) siano stati effettuati adeguati studi clinici e, ove opportuno, studi o test non clinici in relazione all'indicazione terapeutica nuova che dimostrino che essa presenta un beneficio clinico significativo; e

   b) il medicinale sia autorizzato a norma degli articoli da 10 a 13 e non abbia beneficiato in precedenza della protezione normativa dei dati, oppure siano trascorsi 25 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale del medicinale in questione.

2. Il periodo di protezione normativa dei dati di cui al paragrafo 1 può essere concesso una sola volta per un determinato medicinale.

3. Durante il periodo di protezione normativa dei dati di cui al paragrafo 1, l'autorizzazione all'immissione in commercio indica che il medicinale è un medicinale esistente autorizzato nell'Unione che è stato autorizzato con un'indicazione terapeutica aggiuntiva.

Articolo 87

Eccezione relativa ai diritti di proprietà intellettuale

1. La tutela conferita dai diritti di brevetto o dai certificati protettivi complementari per i medicinali non è considerata violata allorché gli studi, le sperimentazioni e le altre attività necessarie sono svolte al fine di:

   a) ottenere autorizzazioni all'immissione in commercio, in particolare per i medicinali generici, biosimilari, ibridi o bioibridi e per variazioni successive;

   b) procedere a valutazioni delle tecnologie sanitarie quali definite all'articolo 2, punto 5), del regolamento (UE) 2021/2282;

   c) ottenere approvazioni per la fissazione dei prezzi e il rimborso;

   d) adempiere i successivi obblighi pratici associati alle attività di cui alle lettere a), b) e c);

   e) presentare una domanda di partecipazione a gare d'appalto, in ossequio al diritto dell'Unione e nazionale, nella misura in cui ciò non comporti la vendita o la messa in vendita o la commercializzazione del medicinale in questione durante il periodo di protezione conferita dai diritti di brevetto o dai certificati protettivi complementari.

   Le attività svolte esclusivamente ai fini di cui al primo comma possono comprendere, ove opportuno, la presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e l'offerta, la fabbricazione, la vendita, la fornitura, lo stoccaggio, l'importazione, l'uso e l'acquisto di medicinali o processi, anche da parte di fornitori e prestatori di servizi terzi.

2. Le decisioni adottate in merito alle attività di cui al paragrafo 1 non sono considerate una violazione dei diritti di proprietà intellettuale ai sensi di tale paragrafo. I diritti di proprietà intellettuale sul medicinale di riferimento non costituiscono un motivo valido per rifiutare, revocare o sospendere le decisioni adottate in merito alle attività di cui al paragrafo 1.

3. L'eccezione di cui al presente articolo non riguarda l'immissione in commercio dei medicinali derivanti da tali attività.

Articolo 88

Premi per i medicinali per uso pediatrico

1. Qualora una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio includa i risultati di tutti gli studi effettuati conformemente a un piano di indagine pediatrica approvato, il titolare del brevetto o del certificato protettivo complementare ha diritto a una proroga di sei mesi del periodo di cui all'articolo 13, paragrafi 1 e 2, del regolamento (CE) n. 469/2009.

   Il primo comma si applica anche nei casi in cui il completamento del piano di indagine pediatrica approvato non dà luogo all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica, ma i risultati degli studi effettuati figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e, all'occorrenza, nel foglio illustrativo del medicinale interessato.

2. L'inclusione in un'autorizzazione all'immissione in commercio della dichiarazione di cui all'articolo 52, paragrafo 2, della presente direttiva o all'articolo 92, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2026/…[+] è utilizzata ai fini dell'applicazione del paragrafo 1.

3. Qualora siano state applicate le procedure di cui al capo III, sezioni 3 e 4, la proroga di sei mesi del periodo di cui al paragrafo 1 è concessa solo se il medicinale è autorizzato in tutti gli Stati membri.

4. Nel caso di una domanda relativa a indicazioni terapeutiche nuove che porta all'autorizzazione di un'indicazione pediatrica nuova per un medicinale che è protetto da un certificato protettivo complementare a norma del regolamento (CE) n. 469/2009 , o da un brevetto idoneo al rilascio di un certificato protettivo complementare, i paragrafi 1, 2 e 3 non si applicano se il richiedente chiede e ottiene una proroga di un anno del periodo di protezione del mercato per il medicinale in questione, in considerazione del fatto che tale indicazione pediatrica nuova apporta un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti, a norma dell'articolo 84, paragrafo 2.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Capo VIII

Misure successive all'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 89

Studi imposti dopo l'autorizzazione

1. Successivamente al rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare della stessa un obbligo:

   a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono preoccupazioni quanto ai rischi relativi a un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione;

   b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa. L'obbligo di effettuare lo studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione è basato sugli atti delegati adottati a norma dell'articolo 90, tenendo conto degli orientamenti scientifici di cui all'articolo 127;

   c) di effettuare eventuali altri studi dopo l'autorizzazione al fine di migliorare l'uso sicuro ed efficace del medicinale, compresa l'ottimizzazione del trattamento sulla base dell'esperienza clinica;

d) di effettuare uno studio di VRA successivamente al l'autorizzazione o di raccogliere dati di monitoraggio o informazioni sull'uso, qualora esistano preoccupazioni in merito a rischi per l'ambiente o la salute pubblica, compresa la resistenza antimicrobica, dovuti a un medicinale autorizzato o ad altri medicinali contenenti la stessa sostanza attiva.

Se sussistono le stesse preoccupazioni in merito a più di un medicinale, e si considerano necessari studi dopo l'autorizzazione, l'autorità competente dello Stato membro, previa consultazione dell'Agenzia, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a effettuare uno studio congiunto di VRA dopo l'autorizzazione.

L'imposizione dell'obbligo di cui al presente paragrafo è debitamente motivata, è notificata per iscritto e precisa gli obiettivi e i termini per la presentazione e l'effettuazione dello studio.

2. L'autorità competente dello Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo conformemente al paragrafo 1 entro il termine da essa stabilito.

3. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro ritira o conferma l'obbligo imposto conformemente al paragrafo 1. Se l'autorità competente dello Stato membro conferma l'obbligo, si procede alla variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per inserire detto obbligo quale condizione dell'autorizzazione stessa e, se del caso, il sistema di gestione del rischio è aggiornato di conseguenza.

Articolo 90

Atti delegati relativi agli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione

Al fine di determinare le situazioni in cui possono essere richiesti studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ai sensi degli articoli 47 e 89, alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati a norma dell'articolo 218, per specificare misure a integrazione delle disposizioni di cui agli articoli 47 e 89.

Articolo 91

Registrazione delle condizioni relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio inserisce nel sistema di gestione del rischio eventuali condizioni in materia di sicurezza o efficacia di cui all'articolo 47, paragrafo 1, lettere da a) a g) e i), all'articolo 48 e all'articolo 89, paragrafo 1, lettere a), b) e c).

Articolo 92

Aggiornamento di un'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione a sviluppi scientifici e tecnologici

1. Successivamente al rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a norma del capo III, il titolare della medesima tiene conto, in relazione ai metodi di fabbricazione e di controllo indicati nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, del progresso scientifico e tecnico e introduce, mediante una variazione, tutte le modifiche eventualmente necessarie per consentire che il medicinale sia fabbricato e controllato mediante metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modifiche sono soggette all'approvazione delle autorità competenti dello Stato membro.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro tutte le informazioni nuove che potrebbero implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 7 e agli articoli da 10 a 14, all'articolo 44, paragrafo 5, all'articolo 65, e all'allegato I o II.

   In particolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro i divieti o le restrizioni imposti, a detto titolare o a qualsiasi soggetto avente un rapporto contrattuale con detto titolare, dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è commercializzato e qualsiasi altra nuova informazione che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi di sperimentazioni cliniche o di altri studi per tutte le indicazioni terapeutiche e per tutte le popolazioni di pazienti, presenti o non presenti nell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, nonché i dati relativi a usi del medicinale non previsti dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, compresi il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo, siano aggiornati tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni messe a disposizione del pubblico tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 106 del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. L'autorità competente dello Stato membro può in qualsiasi momento chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati dimostranti che il rapporto beneficio/rischio resta favorevole. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottempera in modo esaustivo ed entro il termine fissato ad ogni richiesta di tale tipo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta, comprese le misure di minimizzazione del rischio.

5. L'autorità competente dello Stato membro può chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una copia del master file del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio risponde inoltre pienamente ed entro il termine fissato a qualsiasi richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in merito all'attuazione di qualsiasi misura precedentemente imposta per quanto concerne i rischi per l'ambiente o la salute pubblica, compresa la resistenza antimicrobica.

Articolo 93

Aggiornamento dei piani di gestione del rischio

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale di cui agli articoli 10 e 12, che non ha presentato un piano di gestione del rischio a norma dell'articolo 22, presenta alle autorità competenti degli Stati membri interessati un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso, qualora l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento sia ritirata ma sia mantenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di cui agli articoli 10 e 12.

   Il piano di gestione del rischio e la relativa sintesi sono presentati alle autorità competenti degli Stati membri interessati entro 60 giorni dal ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento mediante una variazione.

2. L'autorità competente dello Stato membro può imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale di un medicinale di cui agli articoli 10 e 12 l'obbligo di presentare un piano di gestione del rischio e una sintesi dello stesso se:

   a) sono state imposte misure supplementari di minimizzazione del rischio per il medicinale di riferimento; o

   b) ciò è giustificato da motivi di farmacovigilanza.

3. Nei casi di cui al paragrafo1 e al paragrafo 2, lettera a), il piano di gestione del rischio è allineato a quello per il medicinale di riferimento.

4. L'imposizione dell'obbligo di cui al paragrafo 2 è debitamente motivata per iscritto, notificata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comprende il termine per la presentazione del piano di gestione del rischio e della sintesi mediante una variazione.

Articolo 94

Variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionale

1. La domanda di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte del titolare della stessa è presentata per via elettronica nei formati messi a disposizione dall'Agenzia, fatto salvo il caso in cui la variazione sia costituita da un aggiornamento da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni contenute in una banca dati.

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

3. Le procedure per l'esame delle domande di variazione sono proporzionate al rischio e all'impatto associati alle variazioni. Tali procedure vanno dalle procedure che ne consentono l'attuazione solo previa approvazione sulla base di una valutazione scientifica completa alle procedure che consentono l'attuazione immediata e la notifica successiva all'autorità competente dello Stato membro da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali procedure possono comprendere altresì l'aggiornamento, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, delle informazioni contenute in una banca dati.

4. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva stabilendo quanto segue:

   a) le categorie di cui al paragrafo 2 utilizzate per classificare le variazioni;

   b) le norme per l'esame delle domande di variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali, comprese le procedure per gli aggiornamenti mediante una banca dati;

   c) le condizioni per la presentazione di un'unica domanda per più di una modifica dei termini della medesima autorizzazione all'immissione in commercio nazionale e per la stessa modifica dei termini di più autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali;

   d) le dispense dalle procedure di variazione che consentono di compiere direttamente l'aggiornamento delle informazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato I;

   e) le condizioni e le procedure di cooperazione con le autorità competenti di paesi terzi o con organizzazioni internazionali per l'esame delle domande di variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

Articolo 95

Variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio nel contesto della procedura decentrata o di mutuo riconoscimento

1. Le domande di variazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, sono presentate dal titolare di detta autorizzazione a tutti gli Stati membri che hanno precedentemente autorizzato il medicinale in oggetto secondo la procedura di cui all'articolo 37 o 39. Lo stesso vale nel caso in cui le autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali siano state rilasciate mediante procedure distinte.

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 44 e 45 si applicano, per analogia, alle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 96

Variazione basata su ulteriori evidenze

L'autorità competente dello Stato membro può prendere in considerazione ulteriori evidenze disponibili e, dopo aver informato il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, prendere una decisione in merito, indipendentemente dai dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Su tale base, qualora le evidenze supplementari incidano sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale, l'autorità competente dello Stato membro può raccomandare che il riassunto delle caratteristiche del prodotto sia aggiornato. In tal caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta all'autorità competente dello Stato membro un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto aggiornato delle caratteristiche del prodotto. Per i medicinali autorizzati a norma dell'articolo 37 o 39, sono coinvolti lo Stato membro di riferimento e tutti gli Stati membri interessati.

Articolo 97

Variazione basata su studi pediatrici

1. Sulla base di pertinenti studi pediatrici ricevuti a norma dell'articolo 45, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio[52], le autorità competenti degli Stati membri possono, previa consultazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, procedere alla conseguente variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale del medicinale in questione e, quindi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo del medicinale in questione.

2. Le attività di cui al paragrafo 1 sono svolte entro il … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. Se un medicinale è stato autorizzato a norma del capo III, sulla base delle informazioni ricevute a norma dell'articolo 93 del regolamento (UE) 2026/…[+], le autorità competenti degli Stati membri possono procedere alla conseguente variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e di conseguenza il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo del medicinale interessato.

---

[52] Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj).

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Gli Stati membri si scambiano informazioni riguardanti gli studi pediatrici presentati e, se del caso, le loro conseguenze per qualsiasi autorizzazione all'immissione in commercio nazionale interessata.

5. L'Agenzia coordina lo scambio di informazioni di cui al presente articolo

Articolo 98

Deferimento nell'interesse dell'Unione

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri o la Commissione deferiscono la questione al comitato per i medicinali per uso umano nel quadro della procedura di cui agli articoli 44 e 45 prima che sia adottata una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure su qualsiasi variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio che appaia necessaria. Gli Stati membri e la Commissione prendono in considerazione qualsiasi richiesta formulata dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intesa ad effettuare tale deferimento.

   La questione è deferita al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e si può applicare l'articolo 119, paragrafo 2, qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza formula una raccomandazione secondo la procedura di cui all'articolo 44. La raccomandazione finale è trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano o al gruppo di coordinamento, a seconda dei casi, e si applica la procedura di cui all'articolo 120.

Tuttavia, se è soddisfatto uno dei criteri elencati all'articolo 118, paragrafo 1, si applica la procedura di cui agli articoli 118, 119 e 120.

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione deferita al comitato per i medicinali per uso umano o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e ne informano il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli Stati membri e il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmettono al comitato per i medicinali per uso umano o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

2. Se il comitato per i medicinali per uso umano o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza è adito in ordine a una serie di medicinali o a una classe terapeutica, l'Agenzia può limitare la procedura a determinate parti specifiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In tal caso, l'articolo 95 si applica a detti medicinali soltanto se sono stati oggetto delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, sono inclusi nella procedura anche i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata e appartenenti a tale serie o classe terapeutica.

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

4. Se la portata della procedura avviata a norma del presente articolo, quale stabilita conformemente al paragrafo 2, comprende medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica, può, in qualunque fase della procedura, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso dei medicinali in questione o adottare misure di minimizzazione del rischio fino all'adozione di una decisione definitiva. La Commissione informa l'Agenzia e gli altri Stati membri dei motivi della sua azione non più tardi del giorno feriale successivo.

Capo IX
Farmacovigilanza

SEZIONE 1
DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 99

Sistemi di farmacovigilanza degli Stati membri

1. Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere i loro compiti in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza dell'Unione.

   I sistemi di farmacovigilanza dello Stato membro è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute pubblica o dei pazienti. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli usi non previsti da tali termini, e alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali.

2. Attraverso il sistema di farmacovigilanza gli Stati membri valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, se necessario, svolgono un'azione normativa concernente autorizzazioni all'immissione in commercio. Essi effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza e, se necessario, adottano misure correttive.

3. Ogni Stato membro nomina un'autorità competente per lo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza.

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

Articolo 100

Responsabilità degli Stati membri in materia di attività di farmacovigilanza

1. Gli Stati membri:

a) adottano tutte le misure appropriate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse all'autorità competente dello Stato membro e, se del caso, possono coinvolgere le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari per tali compiti;

b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli basati sul web;

c) adottano tutte le misure appropriate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse;

d) provvedono affinché al pubblico siano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul portale web e attraverso altri mezzi di informazione disponibili al pubblico, ove necessario;

e) provvedono affinché, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se del caso, attraverso il follow-up relativo alle segnalazioni di sospette reazioni avverse, siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale biologico prescritto, dispensato o venduto nel loro territorio e che è oggetto di una segnalazione di sospette reazioni avverse, tenendo debito conto della denominazione del medicinale e del numero del lotto.

2. Ai fini del paragrafo 1, lettere a) ed e), gli Stati membri possono imporre obblighi specifici per i medici, i farmacisti e altri operatori sanitari.

Articolo 101

Delega di compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri

1. Uno Stato membro può delegare qualsiasi compito ad esso assegnato ai sensi del presente capo ad un altro Stato membro, qualora quest'ultimo esprima il proprio accordo per iscritto. Ciascuno Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro.

2. Lo Stato membro delegante informa della delega la Commissione, l'Agenzia e tutti gli altri Stati membri per iscritto. Lo Stato membro delegante e l'Agenzia rendono pubblica tale informazione.

Articolo 102

Sistema di farmacovigilanza dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Al fine di svolgere i propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dello Stato membro pertinente di cui all'articolo 99, paragrafo 1.

2. Attraverso il proprio sistema di farmacovigilanza i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano tutte le informazioni in modo scientifico, esaminano le possibilità per ridurre al minimo e prevenire i rischi e, ove necessario, adottano le misure opportune.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano un audit periodico del loro sistema di farmacovigilanza. I titolari delle autorizzazioni inseriscono una nota con i principali risultati dell'audit nel master file del sistema di farmacovigilanza e, basandosi sui risultati dell'audit, provvedono affinché sia elaborato e attuato un piano di azioni correttive appropriato. Una volta che le azioni correttive sono state pienamente realizzate, la nota può essere rimossa.

4. Nell'ambito del loro sistema di farmacovigilanza, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio:

   a) dispongono a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, competente per la farmacovigilanza;

   b) gestiscono un master file del sistema di farmacovigilanza e lo mettono a disposizione su richiesta dell'Agenzia o dell"autorità competente di uno Stato membro, a seconda dei casi;

   c) applicano un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale;

d) monitorano i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dal piano di gestione del rischio o definite quali condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 47, paragrafo 1, lettere da a) a g) e lettera i), e dell'articolo 48, nonché tutti gli obblighi imposti conformemente all'articolo 89, paragrafo 1, lettere a), b) e c);

e) aggiornano il sistema di gestione del rischio e monitorano i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

5. La persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a), risiede e svolge la propria attività nell'Unione ed è competente per l'istituzione e la gestione del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comunica il nominativo e i dati di contatto della persona qualificata all'autorità competente dello Stato membro e all'Agenzia.

6. Su richiesta dell'Agenzia o dell'autorità competente di uno Stato membro, a seconda dei casi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nomina un referente per le questioni di farmacovigilanza in tale Stato membro che riferisce alla persona qualificata di cui al paragrafo 4, lettera a).

7. Per garantire la sicurezza dei pazienti, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dispongono di procedure atte ad assicurare la conformità ai loro compiti di farmacovigilanza per un periodo di tempo congruo dopo il ritiro o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il periodo è approvato dall'Agenzia o dall'autorità competente dello Stato membro, a seconda dei casi, prima del ritiro o della revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 103

Sistema di gestione del rischio

1. Fatti salvi i paragrafi 2, 3 e 4 del presente articolo, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali rilasciate prima del 21 luglio 2012 non sono tenuti, in deroga all'articolo 102, paragrafo 4, lettera c), ad applicare un sistema di gestione del rischio per il medicinale per il quale sono state rilasciate tali autorizzazioni all'immissione in commercio nazionali.

2. L'autorità competente di uno Stato membro può imporre ad un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale l'obbligo di applicare un sistema di gestione del rischio di cui all'articolo 102, paragrafo 4, lettera c), se esistono preoccupazioni circa i rischi che incidono sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'autorità competente di uno Stato membro obbliga inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale a presentare un piano di gestione del rischio per il sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

3. L'obbligo di cui al paragrafo 2 è debitamente motivato, notificato per iscritto e specifica il termine fissato per la presentazione del piano di gestione del rischio.

4. L'autorità competente di uno Stato membro fornisce al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale che lo chieda entro 30 giorni dal ricevimento della notifica scritta dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni scritte in risposta all'imposizione dell'obbligo entro il termine da essa stabilito.

5. Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, l'autorità competente di uno Stato membro ritira o conferma l'obbligo di cui al paragrafo 2. Se l'autorità competente di uno Stato membro conferma tale obbligo, si procede alla conseguente variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale per inserire tale obbligo e le misure da adottare nell'ambito del sistema di gestione del rischio quali condizioni dell'autorizzazione stessa di cui all'articolo 47, paragrafo 1, lettera a).

Articolo 104

Fondi per attività di farmacovigilanza

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

2. Il paragrafo 1 non preclude alle autorità competenti degli Stati membri di riscuotere tariffe dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, a condizione che sia rigorosamente garantita l'indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

SEZIONE 2

TRASPARENZA E COMUNICAZIONI

Articolo 105

Portale web nazionale dei medicinali

1. Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 106 del regolamento (UE) 2026/…[+]. Sui portali web nazionali dei medicinali gli Stati membri mettono a disposizione del pubblico almeno gli elementi seguenti:

   a) relazioni pubbliche di valutazione, unitamente a una loro sintesi;

   b) riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi;

   c) sintesi dei piani di gestione del rischio per i medicinali oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente al capo III;

   d) informazioni sui diversi mezzi per la segnalazione alle autorità competenti degli Stati membri di sospette reazioni avverse ai medicinali da parte di operatori sanitari e pazienti, compresi i moduli strutturati standard basati sul web di cui all'articolo 104 del regolamento (UE) 2026/…[+];

   e) informazioni sul regime di prescrizione dei medicinali autorizzati nel loro territorio;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

f) informazioni sullo stato di carenza dei medicinali di cui all'articolo 125, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 126 del regolamento (UE) 2026/…[+].

2. Le sintesi di cui al paragrafo 1, lettera c), comprendono, se pertinente, una descrizione di eventuali ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Articolo 106

Pubblicazione della valutazione

L'Agenzia mette a disposizione del pubblico le valutazioni finali, le conclusioni, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 111 a 120 sul portale web europeo dei medicinali.

Articolo 107

Comunicati pubblici

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non appena intende effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, e in ogni caso prima di tale comunicato pubblico o contemporaneamente ad esso, è tenuto ad informarne le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

3. Se non sussiste la necessità di effettuare comunicati pubblici con urgenza a fini di tutela della salute pubblica, gli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione si informano reciprocamente almeno 24 ore prima di effettuare un comunicato pubblico con informazioni su preoccupazioni relative alla farmacovigilanza.

4. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri, l'Agenzia è responsabile del coordinamento, tra le autorità competenti degli Stati membri, dei comunicati di sicurezza e fornisce i calendari per la messa a disposizione delle informazioni al pubblico.

5. Con il coordinamento dell'Agenzia, gli Stati membri compiono ogni ragionevole sforzo per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari per la diffusione dei relativi comunicati. Su richiesta dell'Agenzia, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito a tali comunicati di sicurezza.

6. Qualora mettono a disposizione del pubblico le informazioni di cui ai paragrafi 2 e 3, le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, i dati personali o i dati di natura commerciale a carattere riservato sono cancellati, fatto salvo il caso in cui la loro pubblicazione sia necessaria a fini di tutela della salute pubblica.

SEZIONE 3

REGISTRAZIONE E SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Articolo 108

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutte le sospette reazioni avverse nell'Unione o nei paesi terzi che sono segnalate loro, sia spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, sia nel contesto di studi dopo l'autorizzazione, compresi i dati relativi alle sospette reazioni avverse che si verificano allorché il prodotto è utilizzato in maniera non conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

   In deroga al primo comma, le sospette reazioni avverse che intervengono nell'ambito di una sperimentazione clinica sono registrate e segnalate a norma del regolamento (UE) n. 536/2014.

2. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non rifiutano di tenere in considerazione segnalazioni di sospette reazioni avverse effettuate per via elettronica o mediante qualsiasi altro mezzo adeguato da pazienti, che possono essere assistiti da altre persone, o da operatori sanitari, comprese le segnalazioni effettuate conformemente all'articolo 109.

3. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla rete di banche dati e di elaborazione dati di cui all'articolo 103 del regolamento (UE) 2026/…[+] ("banca dati EudraVigilance") informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi entro i 15 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio trasmettono per via elettronica alla banca dati EudraVigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i 90 giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato viene a conoscenza dell'evento.

Per i medicinali contenenti le sostanze attive di cui all'elenco della letteratura medica oggetto di monitoraggio da parte dell'Agenzia a norma dell'articolo 108 del regolamento (UE) 2026/…[+], i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a trasmettere alla banca dati EudraVigilance le sospette reazioni avverse registrate in tale letteratura medica elencata, bensì monitorano tutta la restante letteratura medica e segnalano le sospette reazioni avverse ivi registrate.

4. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono procedure per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse. Essi inoltre raccolgono informazioni nell'ambito del follow-up e trasmettono gli aggiornamenti per via elettronica alla banca dati EudraVigilance. Le segnalazioni provenienti dalla banca dati EudraVigilance non sono ritrasmesse dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alla banca dati EudraVigilance, a meno che non contengano informazioni supplementari.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

5. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio collaborano con le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

6. Il presente articolo si applica *mutatis mutandis* alle imprese che forniscono medicinali utilizzati a norma dell'articolo 4, paragrafo 1 o 4.

Articolo 109

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte dei distributori all'ingrosso

I distributori all'ingrosso che distribuiscono medicinali conformemente all'articolo 165, paragrafi da 3 a 6, registrano tutte le sospette reazioni avverse in relazione a tali medicinali che sono portate alla loro attenzione, siano esse segnalate spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, comprese le sospette reazioni avverse che si verificano allorché il prodotto è utilizzato in maniera non conforme ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Essi trasmettono immediatamente tali segnalazioni al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che detiene l'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro da cui provengono le segnalazioni di cui all'articolo 165, paragrafo 3.

Articolo 110

Registrazione e segnalazione di sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri

1. Ciascuno Stato membro registra tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel suo territorio portate alla sua attenzione dagli operatori sanitari e dai pazienti. Figurano in tale contesto tutti i medicinali autorizzati e i medicinali utilizzati conformemente all'articolo 4, paragrafo 1 o 4. Se del caso, gli Stati membri coinvolgono i pazienti e gli operatori sanitari nel follow-up di tutte le segnalazioni che ricevono al fine di soddisfare l'articolo 100, paragrafo 1, lettere c) ed e).

   Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni riguardanti tali reazioni possano essere trasmesse attraverso i portali web nazionali dei medicinali o mediante altri mezzi.

2. Per le segnalazioni trasmesse da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri nel cui territorio si sono verificate le sospette reazioni avverse possono coinvolgere il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel follow-up delle segnalazioni.

3. Gli Stati membri collaborano con l'Agenzia e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella rilevazione di duplicati di segnalazioni di sospette reazioni avverse.

4. Entro i 15 giorni successivi al ricevimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi di cui al paragrafo 1, gli Stati membri le trasmettono per via elettronica alla banca dati EudraVigilance.

Entro 90 giorni dal ricevimento delle segnalazioni di cui al paragrafo 1, gli Stati membri trasmettono per via elettronica alla banca dati EudraVigilance le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse non gravi.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e, nella misura necessaria, i richiedenti l'autorizzazione all'immissione in commercio hanno accesso alle segnalazioni di cui al presente paragrafo attraverso la banca dati EudraVigilance.

5. Gli Stati membri garantiscono che le segnalazioni di sospette reazioni avverse derivanti da un errore connesso all'uso di un medicinale portate alla loro attenzione siano trasmesse per via elettronica alla banca dati EudraVigilance e messe a disposizione di qualsiasi autorità, organismo, organizzazione o istituzione competente per la sicurezza dei pazienti all'interno dello Stato membro interessato. Essi garantiscono inoltre che le autorità competenti per i medicinali all'interno di tale Stato membro siano informate in merito a qualsiasi sospetta reazione avversa portata all'attenzione di qualsiasi altra autorità all'interno di tale Stato membro. Tali segnalazioni sono opportunamente identificate nei moduli di cui all'articolo 104 del regolamento (UE) 2026/...[+].

6. Fatto salvo il caso in cui vi siano motivi giustificabili connessi alle attività di farmacovigilanza, gli Stati membri non impongono ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio alcun obbligo aggiuntivo per la segnalazione di sospette reazioni avverse.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SEZIONE 4

RAPPORTI PERIODICI DI AGGIORNAMENTO SULLA SICUREZZA

Articolo 111

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

   a) sintesi dei dati pertinenti rispetto al rapporto beneficio/rischio del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) una valutazione scientifica del rapporto beneficio/rischio del medicinale;

   c) tutti i dati relativi al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti il volume delle prescrizioni mediche, compresa una stima della popolazione esposta al medicinale.

   I dati forniti a norma del primo comma, lettera c), distinguono tra vendite e volumi generati all'interno dell'Unione e quelli generati al di fuori dell'Unione.

2. La valutazione di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), si basa su tutti i dati disponibili, compresi i dati delle sperimentazioni cliniche su indicazioni terapeutiche e popolazioni non autorizzate.

3. L'Agenzia mette i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui al paragrafo 1 a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso l'archivio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza istituito ai sensi dell'articolo 105 del regolamento (UE) 2026/...[+].

4. In deroga al paragrafo 1, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali di cui all'articolo 10 o 14 sono tenuti a presentare all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali solo nei casi seguenti:

   a) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 47 o 48; o

   b) quando richiesto dall'autorità competente di uno Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi, sulla base di preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza o per la mancanza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

In deroga al paragrafo 1, i titolari di registrazioni per medicinali di cui all'articolo 130 o all'articolo 138, paragrafo 1, sono tenuti a presentare all'autorità competente rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali solo su richiesta dall'autorità competente di uno Stato membro sulla base di preoccupazioni relative ai dati di farmacovigilanza.

Le relazioni di valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui al primo comma del presente paragrafo sono trasmesse dall'autorità competente di uno Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi, al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, che esamina se sia necessaria una relazione di valutazione unica per tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e che informa di conseguenza il gruppo di coordinamento o il comitato per i medicinali per uso umano, al fine di applicare le procedure di cui all'articolo 112, paragrafo 4, e all'articolo 114.

Articolo 112

Frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 111 è specificata nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza secondo la frequenza specificata sono calcolate a decorrere dalla data di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza vanno presentati alle autorità competenti degli Stati membri o all'Agenzia, a seconda dei casi, immediatamente su richiesta oppure conformemente a quanto segue:

a) se il medicinale non è ancora stato immesso in commercio, almeno ogni sei mesi dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e fino all'immissione in commercio;

b) se il medicinale è stato immesso in commercio, una volta all'anno nei primi cinque anni successivi alla prima immissione in commercio, ogni tre anni per i sei anni successivi e successivamente ogni cinque anni.

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

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

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

a) il comitato per i medicinali per uso umano, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la sostanza attiva in questione è stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del regolamento (UE) 2026/...[+];

b) il gruppo di coordinamento, nei casi diversi da quelli di cui alla lettera a).

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

a) la data di rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione di un medicinale contenente la sostanza attiva o l'associazione di sostanze attive in questione;

b) se la data di cui alla lettera a) non può essere accertata, la data che cade per prima tra le date note di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti la sostanza attiva o l'associazione di sostanze attive in questione.

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

a) per motivi connessi alla salute pubblica;

b) per evitare una ripetizione della valutazione;

c) per ottenere un'armonizzazione internazionale.

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

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

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

Articolo 113

Valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

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

Articolo 114

Valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e, nei casi di cui all'articolo 112, paragrafi 4, 5 e 6, per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali sono state fissate una data di riferimento per l'Unione e la frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, è effettuata una valutazione unica di detti rapporti.

   La valutazione unica è effettuata da uno dei soggetti seguenti:

   a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del regolamento (UE) 2026/...[+];

   b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione è stata rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui all'articolo 3 del regolamento (UE) 2026/...[+].

   Nella selezione dello Stato membro a norma del secondo comma, lettera a), il gruppo di coordinamento tiene conto del fatto che uno Stato membro stia agendo da Stato membro di riferimento, a norma del capo III, sezioni 3 e 4.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Lo Stato membro o il relatore, a seconda dei casi, redige una relazione di valutazione entro 60 giorni dal ricevimento del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e la trasmette all'Agenzia e agli Stati membri interessati. L'Agenzia trasmette la relazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

   Entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione, gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono presentare le proprie osservazioni all'Agenzia e allo Stato membro o al relatore. Se la relazione contiene domande rivolte al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quest'ultimo fornisce risposte entro tali 30 giorni.

3. Entro 15 giorni dalla ricezione delle osservazioni di cui al paragrafo 2, secondo comma, lo Stato membro o il relatore aggiorna la relazione di valutazione tenendo conto delle eventuali osservazioni presentate e la trasmette al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. Nella sua prima riunione, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza adotta la relazione di valutazione, con o senza ulteriori modifiche, e formula una raccomandazione. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti e le relative motivazioni.

   L'Agenzia inserisce la relazione di valutazione adottata e la raccomandazione nell'archivio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza istituito ai sensi dell'articolo 105 del regolamento (UE) 2026/...[+] e trasmette entrambe al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Articolo 115

Azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 113, le autorità competenti degli Stati membri decidono se sia necessario intervenire in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione e, all'occorrenza, mantengono, variano, sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 116

Procedura per l'azione normativa in materia di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 114, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali non figurano autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione di valutazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione adottata.

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

Nel caso in cui si sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglio illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 45.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 114, paragrafo 3, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora sia effettuata un'unica valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza a norma dell'articolo 114, paragrafo 1, che raccomandi un'azione in merito a più autorizzazioni all'immissione in commercio tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la relazione di valutazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione di detto parere.

4. Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al paragrafo 3 differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 114, paragrafo 3, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

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

   a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e

   b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

6. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 5, lettera a), del presente articolo e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 45.

7. L'articolo 14 del regolamento (UE) 2026/…[+] si applica alla decisione di cui al paragrafo 5, lettera b), del presente articolo. Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 59 del regolamento (UE) 2026/…[+].

SEZIONE 5

RILEVAMENTO DEI SEGNALI

Articolo 117

Monitoraggio e rilevamento dei segnali

1. Nei confronti dei medicinali autorizzati conformemente al capo III, le autorità competenti degli Stati membri, in collaborazione con l'Agenzia, adottano le misure seguenti:

   a) monitorare i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previste dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui all'articolo 47, paragrafo 1, lettere da a) a g) e i), e all'articolo 48, nonché tutti gli obblighi imposti conformemente all'articolo 89, paragrafo 1, lettere a), b) e c);

   b) valutare gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

c) monitorare i dati della banca dati EudraVigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati e le modalità con cui tali rischi incidono sul rapporto beneficio/rischio.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza procede all'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali di rischi nuovi o di rischi che sono cambiati o di modifiche del rapporto beneficio/rischio. Qualora il comitato ritenga che possa essere necessaria un'azione di follow-up, la valutazione di detti segnali e l'accordo su eventuali azioni successive riguardanti l'autorizzazione all'immissione in commercio sono svolti secondo un calendario proporzionato alla portata e alla gravità della questione. Se del caso, la valutazione di tali segnali può essere inclusa in una valutazione in corso di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza o in una procedura in corso a norma degli articoli da 94 a 98 e da 118 a 120 della presente direttiva o dell'articolo 57 del regolamento (UE) 2026/…[+].

3. L'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si informano reciprocamente nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

4. Gli Stati membri garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio informino l'Agenzia e le autorità competenti degli Stati membri nel caso in cui siano rilevati rischi nuovi, rischi che sono cambiati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SEZIONE 6

PROCEDURA D'URGENZA DELL'UNIONE

Articolo 118

Avvio di una procedura d'urgenza dell'Unione

1. Uno Stato membro o la Commissione, a seconda dei casi, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, avvia la procedura di cui alla presente sezione ("procedura d'urgenza dell'Unione") informando gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione se:

   a) intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) intende vietare la fornitura di un medicinale;

   c) intende rifiutare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio; o

   d) ha ricevuto comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, in considerazione di preoccupazioni relative alla sicurezza, tale titolare ha interrotto la commercializzazione di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o intende avviare tale azione o non ha richiesto il rinnovo di una tale autorizzazione.

2. Uno Stato membro o la Commissione, a seconda dei casi, sulla base di preoccupazioni risultanti dalla valutazione dei dati delle attività di farmacovigilanza, informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione, se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni terapeutiche di un medicinale. Tali informazioni indicano l'azione considerata e i relativi motivi.

Gli Stati membri o la Commissione, a seconda dei casi, qualora sia ritenuta necessaria un'azione urgente in uno qualsiasi dei casi di cui al primo comma, avvia la procedura d'urgenza dell'Unione.

Qualora la procedura d'urgenza dell'Unione non sia avviata, per i medicinali autorizzati ai sensi del capo III, sezioni 3 e 4, la questione è portata all'attenzione del gruppo di coordinamento.

L'articolo 98 si applica nei casi in cui siano coinvolti interessi dell'Unione.

3. Qualora sia avviata la procedura d'urgenza dell'Unione, l'Agenzia verifica se la preoccupazione relativa alla sicurezza si riferisce a medicinali diversi da quello oggetto delle informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, o se è comune a tutti i medicinali appartenenti alla stessa serie o classe terapeutica.

Nel caso in cui il medicinale in questione sia autorizzato in più di uno Stato membro, l'Agenzia comunica tempestivamente al soggetto che ha avviato la procedura d'urgenza dell'Unione di cui al paragrafo 2, secondo comma, l'esito della verifica, e si applicano le procedure di cui agli articoli 119 e 120. In caso contrario, la preoccupazione relativa alla sicurezza è affrontata dallo Stato membro interessato. L'Agenzia o lo Stato membro, a seconda del caso, trasmette ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio l'informazione che la procedura d'urgenza dell'Unione è stata avviata.

4. Fatti salvi i paragrafi 1 e 2 del presente articolo e gli articoli 119 e 120, uno Stato membro può, se è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica, sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio e vietare l'uso del medicinale in questione sul suo territorio, fino all'adozione di una decisione definitiva nel contesto della procedura d'urgenza dell'Unione. Esso informa la Commissione, l'Agenzia e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo, in merito ai motivi della propria azione.

5. In qualsiasi fase della procedura di cui agli articoli 119 e 120, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato di adottare immediatamente misure temporanee.

Qualora la portata della procedura, quale stabilita a norma dei paragrafi 1 e 2, comprenda medicinali oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, in qualsiasi fase della procedura d'urgenza dell'Unione la Commissione può adottare immediatamente misure temporanee riguardanti tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

6. Le informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2 possono riguardare singoli medicinali o una serie di medicinali o una classe terapeutica.

Se accerta che la preoccupazione relativa alla sicurezza riguarda anche medicinali non oggetto delle informazioni di cui paragrafi 1 e 2 o che detta preoccupazione è comune a tutti i medicinali della stessa serie o della stessa classe terapeutica, l'Agenzia estende la portata della procedura di conseguenza.

Se la portata della procedura d'urgenza dell'Unione riguarda una serie di medicinali o una classe terapeutica, i medicinali oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata appartenenti a tale serie di medicinali o a tale classe terapeutica sono anch'essi inclusi nella procedura.

7. Quando comunica le informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, lo Stato membro mette a disposizione dell'Agenzia tutte le informazioni scientifiche pertinenti di cui dispone e le sue eventuali valutazioni.

Articolo 119

Valutazione scientifica della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 118, paragrafi 1 e 2, l'Agenzia annuncia pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza dell'Unione attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, gli Stati membri possono annunciare pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza dell'Unione sui propri portali web nazionali dei medicinali.

L'annuncio in questione specifica la questione deferita all'Agenzia conformemente all'articolo 118 e i medicinali e, se del caso, le sostanze attive in questione. Esso contiene informazioni relative al diritto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, degli operatori sanitari e del pubblico di presentare all'Agenzia informazioni pertinenti alla procedura e indica le modalità di presentazione di dette informazioni.

2. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza valuta la questione presentata all'Agenzia conformemente all'articolo 118. Il relatore designato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza conformemente all'articolo 159 del regolamento (UE) 2026/…[+] collabora strettamente con il relatore designato dal comitato per i medicinali per uso umano conformemente all'articolo 159 del regolamento (UE) 2026/…[+] e con lo Stato membro di riferimento per i medicinali in questione.

Ai fini della valutazione di cui al primo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può presentare osservazioni per iscritto.

Se l'urgenza della questione lo consente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può organizzare audizioni pubbliche quando lo ritenga opportuno per giustificati motivi, soprattutto per quanto concerne la portata e la gravità della preoccupazione relativa alla sicurezza. Le audizioni sono organizzate in linea con le modalità specificate dall'Agenzia e annunciate sul portale web europeo dei medicinali. Nel corso dell'audizione, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza tiene inoltre debitamente conto dell'effetto terapeutico e del contesto clinico del medicinale. L'annuncio specifica le modalità di partecipazione.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

L'Agenzia, previa consultazione con le parti in causa, elabora norme procedurali relative all'organizzazione e allo svolgimento di audizioni pubbliche, a norma dell'articolo 153, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/…[+].

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

3. Entro 60 giorni dalla presentazione delle informazioni il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi sui quali è basata, tenuto debito conto dell'effetto terapeutico del medicinale. La raccomandazione indica eventuali posizioni divergenti e le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione può includere una o più delle conclusioni seguenti:

   a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello di Unione;

   b) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe svolgere un'ulteriore valutazione dei dati e il follow-up dei risultati di tale valutazione;

   c) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché effettuare la valutazione di follow-up dei risultati di tale studio;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

d) gli Stati membri o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero attuare misure di minimizzazione del rischio;

e) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, revocata o non rinnovata;

f) l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere oggetto di variazione.

4. Ai fini del paragrafo 3, lettera d), la raccomandazione specifica le misure raccomandate di minimizzazione del rischio ed eventuali condizioni o restrizioni cui dovrebbe essere soggetta l'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il calendario per l'attuazione.

5. Ai fini del paragrafo 3, lettera f), se si raccomanda di modificare o aggiungere informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o nell'etichettatura o nel foglio illustrativo, la raccomandazione suggerisce la formulazione delle informazioni modificate o aggiunte e indica in quale parte del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura o del foglio illustrativo dovrebbe figurare.

Articolo 120

Follow-up di una raccomandazione formulata nel quadro della procedura d'urgenza dell'Unione

1. Qualora la portata della procedura d'urgenza dell'Unione, quale stabilita dall'articolo 118, paragrafo 6, non comprenda autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, il gruppo di coordinamento, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 119, paragrafo3, esamina la raccomandazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione, comprendente un calendario di attuazione della posizione concordata. Qualora sia necessario adottare d'urgenza la posizione, su proposta del suo presidente il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

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

   Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti degli Stati membri un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglio illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 45.

Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 119, paragrafo 3, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

3. Qualora la portata della procedura, quale stabilita nell'articolo 118, paragrafo 6, comprenda almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il comitato per i medicinali per uso umano, entro 30 giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 119, paragrafo 3, esamina la raccomandazione e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul rifiuto del rinnovo delle autorizzazioni in questione. Qualora sia necessaria l'adozione di un parere urgente, su proposta del suo presidente il comitato per i medicinali per uso umano può stabilire un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al primo comma del presente paragrafo differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui all'articolo 119, paragrafo 3, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

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

a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura d'urgenza dell'Unione;

b) se il parere stabilisce che servono azioni normative relative all'autorizzazione all'immissione in commercio, adotta una decisione con cui varia, sospende, revoca o rifiuta il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate oggetto della procedura d'urgenza dell'Unione.

5. All'adozione della decisione di cui al paragrafo 4, lettera a), del presente articolo e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applica l'articolo 45.

6. L'articolo 14 del regolamento (UE) 2026/…[+] si applica alla decisione di cui al paragrafo 4, lettera b), del presente articolo. Quando adotta una tale decisione, la Commissione può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 59 del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

SEZIONE 7

MONITORAGGIO DEGLI STUDI NON INTERVENTISTICI SULLA SICUREZZA POST-AUTORIZZATIVI

Articolo 121

Studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. La presente sezione si applica agli studi non interventistici sulla sicurezza successivi all'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su base volontaria oppure in conformità di obblighi imposti conformemente all'articolo 47 o 89, che contemplano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari.

2. La presente sezione lascia impregiudicate le norme dello Stato membro e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

3. Gli studi non sono effettuati qualora il fatto di svolgerli promuova l'uso di un medicinale.

4. I pagamenti corrisposti agli operatori sanitari per la partecipazione a studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione sono limitati alla compensazione del tempo impiegato e al rimborso delle spese sostenute.

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

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette la relazione finale dello studio alle autorità competenti degli Stati membri in cui lo studio è stato svolto entro 12 mesi dal termine della raccolta dei dati.

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

   Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale è comunicata alle autorità competenti degli Stati membri in cui il medicinale sia stato autorizzato ai sensi dell'articolo 92.

   L'obbligo di cui al secondo comma del presente paragrafo non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 111.

8. Gli articoli da 122 a 125 si applicano esclusivamente agli studi di cui al paragrafo 1 del presente articolo che sono effettuati conformemente a un obbligo imposto a norma dell'articolo 47 o 89.

Articolo 122

Accordo su un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che si svolgono in un solo Stato membro che richiede lo studio conformemente all'articolo 89. Per tali studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta un progetto di protocollo all'autorità competente dello Stato membro in cui si svolge lo studio.

2. Entro 60 giorni dalla presentazione del progetto di protocollo di cui al paragrafo 1 l'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, pubblica:

   a) una lettera di approvazione del progetto di protocollo;

   b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione qualora:

      i) ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;

      ii) ritenga che la progettazione dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure

   c) una lettera indicante al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo studio costituisce una sperimentazione clinica che rientra nell'ambito d'applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014.

3. Lo studio può iniziare soltanto quando, a seconda dei casi, è stata rilasciata l'approvazione scritta dell'autorità competente dello Stato membro o del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

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

Articolo 123

Aggiornamento di un protocollo per uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Successivamente all'avvio di uno studio, le eventuali modifiche sostanziali del protocollo sono presentate, prima della loro attuazione, a seconda dei casi, all'autorità nazionale competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza. L'autorità competente dello Stato membro o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, valutano le modifiche e comunicano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la propria approvazione o la propria obiezione. Se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa gli Stati membri nei quali è effettuato lo studio.

Articolo 124

Relazione finale concernente uno studio non interventistico sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

1. Successivamente al completamento dello studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta una relazione finale all'autorità competente dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, entro 12 mesi dal temine della raccolta dei dati, fatto salvo il caso in cui detta autorità o detto comitato, secondo il caso, abbia concesso una deroga scritta.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio valuta se i risultati dello studio incidano sull'autorizzazione e, se necessario, presenta alle autorità competenti degli Stati membri una domanda di variazione dell'autorizzazione in questione.

3. Unitamente alla relazione finale dello studio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta all'autorità competente, in formato elettronico, una sintesi dei risultati dello studio dello Stato membro o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi.

Articolo 125

Raccomandazioni in seguito alla presentazione di una relazione finale concernente studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

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

2. Quando sono formulate raccomandazioni in conformità del paragrafo 1 sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, gli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento concordano una posizione sulla questione tenendo conto delle raccomandazioni di cui al paragrafo 1 e includono un calendario per l'attuazione della posizione concordata.

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

Nel caso in cui sia raggiunto un accordo su una variazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta alle autorità competenti dello Stato membro un'idonea domanda di variazione, comprendente un riassunto delle caratteristiche del prodotto e un foglio illustrativo aggiornati entro il calendario di attuazione stabilito.

L'accordo è messo a disposizione del pubblico sul portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 106 del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

3. Qualora non si riesca a raggiungere un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento, unitamente a una descrizione dettagliata delle questioni su cui gli Stati membri non sono stati in grado di raggiungere un accordo, tutte le posizioni divergenti presentate dagli Stati membri e ai motivi scientifici sui quali si fondano, è trasmessa alla Commissione, che applica la procedura di cui all'articolo 45.

4. Qualora l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisca dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza di cui paragrafo 1, il gruppo di coordinamento acclude all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

SEZIONE 8

ATTUAZIONE, ORIENTAMENTI E COMUNICAZIONE

Articolo 126

Atti di esecuzione relativi alle attività di farmacovigilanza

1. Al fine di armonizzare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza di cui alla presente direttiva, la Commissione adotta atti di esecuzione nei settori seguenti per i quali sono previste attività di farmacovigilanza agli articoli 99, 102, 103, da 108 a 111, 117, 122 e 124 e all'allegato I, punti 14), 15) e 16), stabilendo:

   a) il contenuto e le norme in materia di gestione del master file del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) i requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità competenti degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

   c) le norme in materia di uso della terminologia, dei formati e delle norme concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

   d) i requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati EudraVigilance al fine di stabilire se esistano rischi nuovi o se i rischi siano cambiati;

   e) il formato e il contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

f) il formato e il contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio in formato elettronico;

g) il formato dei protocolli, delle sintesi e delle relazioni finali relativi agli studi non interventistici sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

2. Gli atti di esecuzione di cui al paragrafo 1 tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, sono rivisti al fine di tenere conto del progresso tecnico e scientifico. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

Articolo 127

Orientamenti destinati a facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza

L'Agenzia, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri e altre parti interessate, elabora:

a) orientamenti sulla buona prassi di farmacovigilanza per le autorità competenti degli Stati membri, per l'Agenzia e per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

b) orientamenti scientifici per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Articolo 128

Comunicazione in merito ai compiti di farmacovigilanza

L'Agenzia pubblica ogni tre anni una relazione sullo svolgimento dei compiti di farmacovigilanza da parte degli Stati membri e dell'Agenzia. La prima relazione è resa pubblica entro il … [cinque anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

Capo X

Medicinali omeopatici e medicinali tradizionali di origine vegetale

SEZIONE 1

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI OMEOPATICI

Articolo 129

Registrazione o autorizzazione di medicinali omeopatici

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali omeopatici fabbricati e immessi in commercio nell'Unione siano registrati a norma degli articoli 130 e 131 o autorizzati conformemente all'articolo 137, paragrafo 1, ad eccezione dei medicinali omeopatici oggetto di registrazione o autorizzazione rilasciata conformemente alla legislazione nazionale fino al 31 dicembre 1993. Nei casi di registrazione si applicano *mutatis mutandis* il capo III, sezioni 3 e 4, e l'articolo 41, paragrafi 1, 2 e 3.

2. Gli Stati membri istituiscono una procedura semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici di cui all'articolo 130.

Articolo 130

Procedura semplificata di registrazione per medicinali omeopatici

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione i medicinali omeopatici che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

   a) via di somministrazione orale o esterna;

   b) assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale omeopatico e impossibilità di dedurre tali indicazioni terapeutiche dalla denominazione del medicinale stesso;

   c) grado di diluizione tale da garantire la sicurezza del medicinale omeopatico.

2. Ai fini del paragrafo 1, lettera c), il medicinale omeopatico non contiene più di una parte per 10 000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopatia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una prescrizione medica.

3. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 per modificare il paragrafo 2 del presente articolo al fine di tener conto del progresso scientifico.

Gli Stati membri stabiliscono, al momento della registrazione, il regime di prescrizione per la dispensazione del medicinale omeopatico.

4. Alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici si applicano *mutatis mutandis* i criteri e le norme procedurali previsti all'articolo 1, paragrafo 9, all'articolo 33, al capo III, sezione 6, e agli articoli 194, 198 e 205, fatta eccezione per la prova dell'efficacia terapeutica.

Articolo 131

Prescrizioni per la domanda di registrazione semplificata

1. Il titolare di una registrazione semplificata per un medicinale omeopatico è stabilito nell'Unione.

2. La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali omeopatici ottenuti dagli stessi ceppi omeopatici. A tale domanda sono acclusi gli elementi seguenti che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità dei lotti di fabbricazione dei medicinali omeopatici in questione:

   a) la denominazione scientifica o un'altra denominazione figurante in una farmacopea dei ceppi omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) un fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei ceppi omeopatici e ne dimostri l'utilizzo omeopatico mediante una bibliografia adeguata;

c) il fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e la descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione;

d) se il medicinale omeopatico contiene sostanze biologiche, la documentazione riguardante le misure adottate per garantire l'assenza di agenti patogeni;

e) l'autorizzazione a fabbricare i medicinali omeopatici interessati;

f) una copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per lo stesso medicinale omeopatico in altri Stati membri oppure i riferimenti per individuare dette registrazioni o autorizzazioni;

g) uno o più modelli del confezionamento secondario e del confezionamento primario dei medicinali omeopatici da registrare;

h) i dati concernenti la stabilità del medicinale omeopatico e il periodo di validità del medicinale omeopatico;

i) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del richiedente e, se del caso, del fabbricante.

Articolo 132

Applicazione delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento ai medicinali omeopatici

1. L'articolo 41, paragrafi 4 e 5, gli articoli da 42 a 45 e l'articolo 98 non si applicano ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 130, paragrafo 1.

2. Il capo III, sezioni da 3 a 5, non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 137, paragrafo 1.

Articolo 133

Etichettatura dei medicinali omeopatici

I medicinali omeopatici, fatta eccezione per quelli di cui all'articolo 130, paragrafo 1, sono etichettati in conformità del capo VI e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta sull'etichettatura in caratteri chiari e leggibili.

Articolo 134

Prescrizioni specifiche per l'etichettatura di determinati medicinali omeopatici

1. L'etichettatura e, se del caso, il foglio illustrativo per i medicinali omeopatici di cui all'articolo 130, paragrafo 1, oltre alla menzione chiara della dicitura "medicinale omeopatico", recano le informazioni seguenti, e nessuna altra informazione:

   a) la denominazione scientifica dei ceppi omeopatici, seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, punto 67);

b) il nome e l'indirizzo del titolare della registrazione e, se del caso, del fabbricante;

c) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;

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

e) la data di scadenza in forma chiara (mese, anno);

f) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

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

h) il numero del lotto di fabbricazione;

i) il numero di registrazione;

j) la dicitura "medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate";

k) un'avvertenza ai pazienti di non interrompere eventuali trattamenti medici in corso prescritti o ordinati da operatori sanitari durante l'assunzione del medicinale omeopatico;

l) per il foglio illustrativo: la data dell'ultima revisione del foglio illustrativo;

m) l'elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi negli orientamenti dettagliati pubblicati a norma dell'articolo 80.

Per quanto concerne il primo comma, lettera a), se il medicinale omeopatico è composto da due o più ceppi, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia.

2. Fatto salvo il paragrafo 1, gli Stati membri possono esigere l'applicazione di talune modalità di etichettatura che consentano l'indicazione di quanto segue:

a) il prezzo del medicinale omeopatico;

b) le condizioni di rimborso.

Articolo 135

Pubblicità dei medicinali omeopatici

Il capo XIII si applica a tutti i medicinali omeopatici, fatta eccezione per l'articolo 179, paragrafo 1, che non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 130, paragrafo 1. Tuttavia, soltanto le informazioni specificate all'articolo 134, paragrafo 1, sono utilizzate nella pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 130, paragrafo 1.

Articolo 136

Scambio di informazioni sui medicinali omeopatici

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nell'Unione, e in particolare le informazioni di cui agli articoli 205 e 206.

Articolo 137

Altre prescrizioni per i medicinali omeopatici

1. Ai medicinali omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 130, paragrafo 1, è rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 7 e degli articoli da 10 a 15.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme specifiche per le prove non cliniche e gli studi clinici relativi ai medicinali omeopatici diversi da quelli di cui all'articolo 130, paragrafo 1, conformemente ai principi e alle caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro.

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

3. Il capo IX si applica ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli di cui all'articolo 130, paragrafo 1. Il capo XI, il capo XII, sezione 1, e il capo XIV si applicano ai medicinali omeopatici.

SEZIONE 2

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE

Articolo 138

Procedura semplificata di registrazione per medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Possono essere soggetti ad una procedura semplificata di registrazione ("registrazione fondata sull'impiego tradizionale") i medicinali di origine vegetale che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

   a) le loro indicazioni terapeutiche sono esclusivamente quelle appropriate per i medicinali tradizionali di origine vegetale che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono previsti e concepiti per essere utilizzati senza controllo medico per la diagnosi o per la prescrizione o il monitoraggio della terapia;

   b) ne è prevista la somministrazione solo ad un determinato dosaggio e secondo una determinata posologia;

   c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

   d) è trascorso il periodo di impiego tradizionale di cui all'articolo 140, paragrafo 1, lettera c);

   e) i dati relativi all'impiego tradizionale del medicinale di origine vegetale di cui all'articolo 140, paragrafo 1, lettera c), sono sufficienti.

I dati relativi all'impiego tradizionale di un medicinale di origine vegetale di cui al primo comma, lettera e), sono considerati sufficienti se il medicinale di origine vegetale ha dimostrato di non essere nocivo nelle condizioni d'uso indicate e i suoi effetti farmacologici o la sua efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. La presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistano prove ben documentate, non impedisce al medicinale di origine vegetale di essere ammissibile alla registrazione conformemente al paragrafo 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche specifiche dichiarate.

3. Le disposizioni di cui alla presente sezione non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti degli Stati membri ritengano che un medicinale di origine vegetale che soddisfa le condizioni di cui al paragrafo 1 ("medicinale tradizionale di origine vegetale") soddisfi altresì i criteri per un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale conformemente all'articolo 6 o per la registrazione semplificata conformemente all'articolo 130.

Articolo 139

Presentazione del fascicolo per un medicinale tradizionale di origine vegetale

1. Il richiedente e il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale sono stabiliti nell'Unione.

2. Ai fini dell'ottenimento della registrazione fondata sull'impiego tradizionale, il richiedente presenta una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Articolo 140

Prescrizioni per la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale

1. La domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale è corredata da:

a) le informazioni e i documenti seguenti:

i) quelli di cui all'allegato I, punti 1), 2), 3), da 5) a 11), 16), 17) e 18);

ii) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'allegato I, punto 12), lettera a);

iii) il riassunto delle caratteristiche del prodotto privo delle proprietà farmacologiche di cui all'allegato V, a meno che non siano necessarie ai fini dell'uso sicuro del prodotto;

iv) in caso di associazioni di cui all'articolo 5, paragrafo 1, punto 69), o all'articolo 138, paragrafo 2, le informazioni di cui all'articolo 138, paragrafo 1, primo comma, lettera e), relative all'associazione in quanto tale;

b) ogni autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro o in un paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale di origine vegetale e i dettagli concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale o registrazione nell'Unione o in un paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascuna di tali decisioni;

c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale di origine vegetale in questione o un prodotto corrispondente ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno 15 anni nell'Unione;

d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente a una relazione di esperti e, su ulteriore richiesta dell'autorità competente dello Stato membro, i dati necessari per la valutazione della sicurezza del medicinale di origine vegetale in questione.

Ai fini del primo comma, lettera a), punto iv), se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati inerenti alla sicurezza riguardano anche le singole sostanze attive.

Ai fini del primo comma, lettera c), su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale di cui all'articolo 145 ("gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale") esprime un parere sull'adeguatezza delle evidenze a dimostrazione dell'impiego di lunga data di cui al primo comma, lettera c), del medicinale di origine vegetale in questione o del prodotto corrispondente. L'autorità competente di uno Stato membro presenta la documentazione pertinente a sostegno del deferimento.

Ai fini del primo comma, lettera d), in caso di associazioni, se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati inerenti alla sicurezza riguardano anche le singole sostanze attive.

L'allegato II si applica *mutatis mutandis* alle informazioni e ai documenti di cui al primo comma, lettera a).

2. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di almeno 30 anni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera c), si intende soddisfatto anche nel caso in cui il prodotto corrispondente sia stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo delle sostanze attive del prodotto corrispondente sia stato ridotto.

3. Qualora il prodotto corrispondente sia stato impiegato nell'Unione da meno di 15 anni, ma risulti altrimenti ammissibile alla registrazione fondata sull'impiego tradizionale conformemente al paragrafo 1, l'autorità competente dello Stato membro in cui è stata presentata la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale per il medicinale tradizionale di origine vegetale rinvia detta domanda al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e presenta la documentazione pertinente a sostegno di tale deferimento.

   Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale valuta se sono soddisfatti i criteri diversi dal periodo di impiego tradizionale per una registrazione fondata sull'impiego tradizionale di cui all'articolo 138. Se lo ritiene possibile, il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige una monografia dell'Unione sulle piante medicinali come stabilito all'articolo 145, paragrafo 3, che è tenuta in considerazione dall'autorità competente dello Stato membro quando adotta la decisione definitiva in merito alla domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale.

Articolo 141

Applicazione delle procedure decentrate e di mutuo riconoscimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai medicinali tradizionali di origine vegetale

1. Il capo III, sezioni da 3 a 5, si applica *mutatis mutandis* alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse ai sensi dell'articolo 138.

2. Per i medicinali tradizionali di origine vegetale non rientranti nell'ambito di applicazione del paragrafo 1, l'autorità competente di ciascuno Stato membro, nel valutare una domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate dall'autorità competente di un altro Stato membro ai sensi della presente sezione.

Articolo 142

Rifiuto delle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale

1. La registrazione fondata sull'impiego tradizionale è rifiutata qualora la domanda non sia conforme agli articoli 138, 139 o 140 oppure qualora sia soddisfatta almeno una delle condizioni seguenti:

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

   b) le indicazioni terapeutiche non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 138;

   c) il medicinale tradizionale di origine vegetale potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

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

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata o non è adeguata.

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

Articolo 143

Elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni

1. La Commissione adotta atti di esecuzione per stabilire un elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni da utilizzare in medicinali tradizionali di origine vegetale, tenendo conto del progetto di elenco elaborato dal gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2. Nell'elenco figura, per ogni singola sostanza vegetale, l'indicazione terapeutica, il dosaggio specifico e la posologia, la via di somministrazione e qualunque altra informazione necessaria ai fini dell'uso sicuro della sostanza vegetale in questione quale medicinale tradizionale di origine vegetale.

2. Se la domanda di registrazione fondata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad una preparazione vegetale o a una loro associazione figurante nell'elenco di cui al paragrafo 1, non sono richiesti i dati di cui all'articolo 140, paragrafo 1, lettere b), c) e d), e l'articolo 142, paragrafo 1, lettere c) e d), non si applica.

3. Se una sostanza vegetale, una preparazione vegetale o una loro associazione non figura più nell'elenco di cui al paragrafo 1, le registrazioni fondate sull'impiego tradizionale di medicinali di origine vegetale contenenti tale sostanza rilasciate ai sensi del paragrafo 2 sono revocate, salvo nel caso in cui vengano presentate entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 140, paragrafo 1.

Articolo 144

Altre prescrizioni per i medicinali tradizionali di origine vegetale

1. L'articolo 1, paragrafo 5, lettere a) e b), l'articolo 1, paragrafo 9, gli articoli da 6 a 9, gli articoli 32, 33, 47, 49, 60, 64, 91, 92, 94, 191, 194, 205, 206, 207 e 209, e i capi IV, IX, XI, XII e XV della presente direttiva, nonché la direttiva (UE) 2017/1572 della Commissione[53], si applicano *mutatis mutandis* alle registrazioni fondate sull'impiego tradizionale concesse a norma della presente sezione.

2. In aggiunta alle prescrizioni di cui agli articoli da 66 a 69, da 73 a 82 e all'allegato IV, l'etichettatura e il foglio illustrativo di un medicinale tradizionale di origine vegetale recano una dicitura che precisi quanto segue:

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

[53] Direttiva (UE) 2017/1572 della Commissione, del 15 settembre 2017, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto concerne i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano (GU L 238 del 16.9.2017, pag. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj).

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

Uno Stato membro può esigere che l'etichettatura e il foglio illustrativo indichino anche il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

3. Oltre alle prescrizioni di cui al capo XIII, la pubblicità di un medicinale tradizionale di origine vegetale registrato a norma della presente sezione contiene la seguente dicitura: "medicinale tradizionale di origine vegetale da utilizzare per una o più indicazioni terapeutiche specifiche fondate esclusivamente sull'impiego di lunga data.".

Articolo 145

Gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale

1. È istituito il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale. Tale gruppo di lavoro fa parte dell'Agenzia a norma dell'articolo 148, lettera g), del regolamento (UE) 2026/…[+] e ha le competenze seguenti:

a) per quanto riguarda le registrazioni fondate sull'impiego tradizionale:

i) svolgere i compiti di cui all'articolo 140, paragrafi 1 e 3;

ii) predisporre un progetto di elenco di sostanze vegetali, preparazioni vegetali e loro associazioni di cui all'articolo 143, paragrafo 1;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

iii) redigere monografie dell'Unione relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale di cui al paragrafo 3 del presente articolo;

b) per quanto riguarda le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di origine vegetale, redigere monografie dell'Unione sulle piante medicinali relative ai medicinali di origine vegetale di cui al paragrafo 3 del presente articolo;

c) per quanto riguarda i deferimenti all'Agenzia di cui al capo III, sezione 5, o all'articolo 98, concernenti medicinali tradizionali di origine vegetale di cui all'articolo 138, svolgere i compiti di cui all'articolo 44;

d) laddove una questione relativa a medicinali contenenti sostanze vegetali o preparazioni vegetali diversi dai medicinali tradizionali di origine vegetale è deferita all'Agenzia a norma del capo III, sezione 5, o dell'articolo 98, esprimere, se del caso, un parere sulla sostanza vegetale.

Un coordinamento adeguato con il comitato per i medicinali per uso umano è assicurato da una procedura che deve essere stabilita dal direttore esecutivo dell'Agenzia secondo quanto previsto dall'articolo 151, paragrafo 10, lettera e), del regolamento (UE) 2026/…[+].

2. Ciascuno Stato membro nomina, per un mandato di tre anni che può essere rinnovato, un membro del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale e un suo supplente.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

I supplenti rappresentano i membri e votano in loro assenza. I membri e i supplenti sono scelti sulla base delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei medicinali di origine vegetale e rappresentano le autorità competenti degli Stati membri.

I membri del gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale possono essere accompagnati da esperti competenti in particolari settori scientifici o tecnici.

3. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale redige monografie dell'Unione sulle piante medicinali relative ai medicinali di origine vegetale per quanto concerne le domande presentate ai sensi dell'articolo 14, nonché relative ai medicinali tradizionali di origine vegetale.

Nell'esaminare una domanda le autorità competenti degli Stati membri tengono conto delle monografie dell'Unione sulle piante medicinali qualora queste siano state redatte. Qualora non sia ancora disponibile una monografia dell'Unione sulle piante medicinali, si può fare riferimento ad altre monografie, pubblicazioni o dati pertinenti.

Quando sono redatte nuove monografie dell'Unione sulle piante medicinali, il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale valuta se occorra modificare di conseguenza il fascicolo di registrazione. Il titolare della registrazione fondata sull'impiego tradizionale comunica le eventuali modifiche all'autorità competente dello Stato membro interessato.

Le monografie sulle piante medicinali sono pubblicate.

4. L'articolo 153, paragrafi 3, 4 e 5, del regolamento (UE) 2026/…[+] si applica *mutatis mutandis* al gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale.

5. Il gruppo di lavoro per i medicinali di origine vegetale stabilisce il proprio regolamento interno.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Capo XI
Fabbricazione e importazione

SEZIONE 1
FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI MEDICINALI

Articolo 146
Autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la fabbricazione di medicinali sul loro territorio sia soggetta ad autorizzazione ("autorizzazione alla fabbricazione"). L'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione alla fabbricazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale che parziale di medicinali, inclusi i vari processi di divisione, confezionamento o presentazione.

   L'autorizzazione alla fabbricazione si applica unicamente alle categorie di medicinali, alle forme farmaceutiche, alle operazioni di fabbricazione e ai locali specificati nella domanda.

3. In deroga al paragrafo 2, non è richiesta alcuna autorizzazione alla fabbricazione nei casi seguenti:

   a) per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione quali tali processi siano eseguiti, soltanto per la dispensazione al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni; o

   b) per le attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, effettuate presso siti decentrati, in conformità dell'articolo 29 e dell'articolo 152, sotto la responsabilità della persona qualificata di un sito centrale di cui all'articolo 155.

4. Un'autorizzazione alla fabbricazione è richiesta anche per le importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi in uno Stato membro.

   Il presente capo, l'articolo 198, paragrafo 5, e l'articolo 201 si applicano alle importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi.

5. Gli Stati membri inseriscono le informazioni relative alle autorizzazioni alla fabbricazione nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

Articolo 147

Domanda di autorizzazione alla fabbricazione

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla fabbricazione, il richiedente presenta per via elettronica una domanda all'autorità competente dello Stato membro interessato. Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione delle domande in formato cartaceo.

   La domanda di autorizzazione alla fabbricazione comprende le informazioni seguenti:

   a) il nome o la ragione sociale del candidato, se del caso, e l'indirizzo permanente;

   b) i medicinali e le forme farmaceutiche che si intende fabbricare o importare e le operazioni di fabbricazione che devono essere realizzate e il luogo in cui dovranno svolgersi le attività;

   c) prove del fatto che il richiedente dispone, ai fini specificati alla lettera b), di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo adeguati e sufficienti, conformi agli obblighi di legge previsti dallo Stato membro interessato per la fabbricazione di medicinali, compresa la conservazione, e il controllo conformemente alla presente direttiva;

   d) prove del fatto che il richiedente dispone dei servizi di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 155.

2. Nel caso di una domanda di autorizzazione alla fabbricazione relativa a un sito centrale responsabile della vigilanza della fabbricazione decentrata, la domanda comprende anche:

a) una descrizione di tutti i medicinali sottoposti a fasi di fabbricazione presso i siti decentrati, comprese le attività di fabbricazione, inclusa la sperimentazione, da svolgere in relazione a tali medicinali nei siti decentrati;

b) la prova che il richiedente disponga di procedure e risorse adeguate per la vigilanza dei siti decentrati conformemente all'articolo 151, paragrafo 1, primo comma, lettera e);

c) per ciascun sito decentrato al momento della presentazione della domanda, una conferma scritta da parte della persona qualificata di cui all'articolo 155, del fatto che il richiedente ha verificato la sua conformità ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163 mediante lo svolgimento di un audit.

3. Nella sua domanda il richiedente fornisce in formato elettronico le informazioni a sostegno della medesima. Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione delle informazioni in formato cartaceo.

Articolo 148

Rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. L'autorità competente dello Stato membro effettua un'ispezione per confermare l'esattezza delle informazioni contenute nella domanda presentata a norma dell'articolo 147.

Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma o, in ogni caso, entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 147, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

In deroga al secondo comma, in casi giustificati, l'ispezione può essere effettuata dopo il rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione.

2. Per garantire che le informazioni di cui all'articolo 147 siano debitamente fornite, l'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla fabbricazione soggetta a condizioni.

Articolo 149

Modifiche di un'autorizzazione alla fabbricazione

Se il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione chiede una modifica di una qualsiasi delle informazioni di cui all'articolo 147, paragrafo 1, secondo comma, e all'articolo 147, paragrafo 2, lettere a) e b), l'autorità competente dello Stato membro adotta una decisione sulla modifica richiesta dell'autorizzazione alla fabbricazione entro 30 giorni da tale richiesta. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

Articolo 150

Richiesta di informazioni aggiuntive

L'autorità competente dello Stato membro può richiedere al richiedente di fornire informazioni aggiuntive riguardo a quelle fornite a norma dell'articolo 147 e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 155.

Laddove l'autorità competente dello Stato membro richieda informazioni aggiuntive a norma del primo comma, i termini di cui all'articolo 148, paragrafo 1, secondo comma, e all'articolo 149 sono sospesi fino alla presentazione delle informazioni aggiuntive.

Articolo 151

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. Gli Stati membri provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione:

   a) dispongano dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne sia la fabbricazione sia i controlli;

   b) smaltiscano i medicinali soltanto conformemente alla legislazione nazionale degli Stati membri;

   c) comunichino preventivamente all'autorità competente dello Stato membro qualsiasi modifica che desiderino apportare alle informazioni fornite a norma dell'articolo 147;

   d) consentano all'autorità competente dello Stato membro di accedere in qualsiasi momento ai loro locali;

e) permettano alle persone qualificate di cui all'articolo 155 di espletare i loro compiti, se del caso anche presso siti decentrati, ad esempio mettendo a loro disposizione tutte le risorse necessarie e garantendo loro l'accesso ai locali, compresi i pertinenti sistemi elettronici e la documentazione del sito o dei siti decentrati;

f) rispettino, presso qualsiasi sito pertinente e in qualsiasi momento, i principi delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali di cui all'articolo 163;

g) utilizzino soltanto sostanze attive fabbricate secondo i principi delle buone prassi di fabbricazione per le sostanze attive di cui all'articolo 163 e distribuite secondo i principi delle buone prassi di distribuzione per le sostanze attive di cui all'articolo 163;

h) informino immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio qualora ottengano informazioni sul fatto che i medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione della loro autorizzazione alla fabbricazione sono falsificati, o si sospetta siano falsificati, indipendentemente dalla modalità di distribuzione dei medicinali;

i) verifichino che i fabbricanti, gli importatori e i distributori da cui ricevono le sostanze attive siano registrati presso l'autorità competente dello Stato membro in cui sono stabiliti; e

j) verifichino l'autenticità e la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti.

Per quanto riguarda il primo comma, lettera c), in ogni caso l'autorità competente dello Stato membro è informata immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 155.

Ai fini del primo comma, lettere f) e g), i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione verificano che il fabbricante o i distributori di sostanze attive si attengano rispettivamente ai principi delle buone prassi di fabbricazione e distribuzione di cui all'articolo 163 effettuando audit periodici presso i siti di fabbricazione e di distribuzione del fabbricante e dei distributori di sostanze attive. I titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione verificano tale conformità direttamente o tramite un soggetto che agisce per loro conto nel contesto di un contratto.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che gli eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali accertando quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate sulla base di una valutazione formale del rischio di cui all'articolo 164.

3. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione garantisce che le appropriate buone prassi di fabbricazione accertate conformemente al paragrafo 2 siano applicate. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione documenta le misure adottate conformemente ai paragrafi 1 e 2.

Articolo 152

Registrazione e sorveglianza dei siti decentrati

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale registra tutti i suoi siti decentrati conformemente al presente articolo.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale chiede all'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato di registrare tale sito.

3. Ai fini del paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale presenta un modulo di registrazione contenente le informazioni seguenti:

a) nome o ragione sociale e indirizzo del sito decentrato, prova dello stabilimento nell'Unione nonché nome e dati di contatto di una persona designata come referente locale per il sito decentrato e una conferma scritta da parte del sito decentrato che quest'ultimo sostiene la domanda di registrazione;

b) le forme farmaceutiche e i medicinali sottoposti ad attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, presso il sito decentrato, le attività di fabbricazione o di sperimentazione da svolgere in relazione a tali medicinali e, se del caso, il riferimento alla pertinente autorizzazione all'immissione in commercio o domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 29;

c) informazioni relative ai locali del sito decentrato e alle attrezzature tecniche per svolgere le attività pertinenti;

d) il riferimento all'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale;

e) la conferma scritta da parte della persona qualificata di cui all'articolo 155, che il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione del medicinale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163 mediante lo svolgimento di audit e, su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato, l'ultima relazione di audit per il sito decentrato in questione;

f) la prova che la persona qualificata di cui all'articolo 155 dispone, presso il sito centrale, delle risorse adeguate per svolgere i compiti di cui all'articolo 157, paragrafo 4, relativi alla sorveglianza del sito decentrato.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tutte le attività presso i siti centrali e decentrati siano svolte conformemente ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui agli articoli 163 e 164 e all'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 29.

5. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione del sito centrale non inizia le attività presso un sito decentrato finché il ricorso alla fabbricazione decentrata non sia stato approvato a norma dell'articolo 29, paragrafo 1, e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbia verificato che:

a) il sito centrale corrispondente è autorizzato dall'autorità competente dello Stato membro in cui è situato;

b) il sito decentrato è registrato dall'autorità competente dello Stato membro in cui è situato; e

c) nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15, è stato creato un nesso tra la registrazione del sito decentrato e l'autorizzazione del sito centrale corrispondente da parte dell'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito centrale.

6. L'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato sorveglia, a norma dell'articolo 191, le attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, svolte presso il sito decentrato.

7. La registrazione di un sito decentrato comprende, se del caso, la registrazione del sito come sito di fabbricazione della sostanza attiva relativa al medicinale in esso fabbricato.

8. Quando tra le attività di fabbricazione presso un sito decentrato rientrano fasi relative alla fabbricazione della sostanza attiva del medicinale oggetto di fabbricazione decentrata, tali fasi sono incluse nelle informazioni presentate a norma del paragrafo 3, lettere b), c), e) ed f).

9. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 6 può effettuare un'ispezione di cui all'articolo 191, paragrafo 1, secondo comma, lettera a). In tali casi, tale autorità competente coopera con l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito centrale. Se dall'ispezione emerge che il richiedente non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163, l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato non registra tale soggetto nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15, oppure se tale soggetto è già registrato nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15, rimuove il soggetto da tale banca dati.

10. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato a norma del paragrafo 6 coopera con le autorità pertinenti responsabili della sorveglianza delle attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, a norma di altri atti dell'Unione per quanto concerne i medicinali fabbricati in un sito decentrato la cui sperimentazione o fabbricazione comporta l'uso di materie prime, i medicinali disciplinati da altre normative dell'Unione pertinenti o i medicinali destinati ad essere combinati con dispositivi medici o dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

Qualora talune attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, sono eseguite in relazione ai medicinali contenenti una SoHO o costituiti o derivati da tale sostanza, per i quali talune attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, sono eseguite presso un sito decentrato autorizzato anche a norma del regolamento (UE) 2024/1938,la cooperazione di cui al primo comma comprende la condivisione di informazioni su eventuali azioni intraprese in relazione al sito decentrato da parte delle autorità competenti nell'esercizio delle rispettive responsabilità.

Le rispettive autorità competenti degli Stati membri che effettuano la sorveglianza dei siti centrali e decentrati cooperano e si scambiano informazioni per quanto riguarda l'autorizzazione del sito centrale, la registrazione dei siti decentrati e la sorveglianza di tali siti.

11. Se del caso, le autorità competenti dello Stato membro che effettua la sorveglianza dei siti centrali e decentrati e l'Agenzia o l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio cooperano e si scambiano informazioni. Qualora rilevino nel sito centrale o nei siti decentrati carenze che potrebbero incidere sulla qualità o sulla sicurezza del medicinale in questione, le autorità di sorveglianza ne informano senza indebito ritardo le pertinenti autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi.

12. Qualora si verifichi una situazione che abbia un impatto sulla qualità o sulla sicurezza dei medicinali fabbricati o sperimentati nel sito decentrato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e la persona qualificata del sito centrale informano rispettivamente, senza indebito ritardo, le autorità competenti degli Stati membri che effettuano la sorveglianza dei siti centrali e decentrati e l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio o l'Agenzia, a seconda dei casi, che adottano misure appropriate.

13. L'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza del sito decentrato può sospendere o revocare la registrazione del sito decentrato in tutto o in parte, a seconda dei casi, qualora cessino di essere soddisfatte le condizioni di cui ai paragrafi da 2 a 7 del presente articolo. In tal caso, tale autorità competente informa senza indebito ritardo tutte le autorità competenti di cui al paragrafo 11 e inserisce le informazioni sulla sospensione o sulla revoca nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

Articolo 153

Condizioni relative alle caratteristiche di sicurezza

1. Le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p), non sono rimosse od occultate, completamente o parzialmente, fatto salvo il caso in cui siano soddisfatte le condizioni seguenti:

a) il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione ha previamente verificato che il medicinale in questione sia autentico e non sia stato manomesso;

b) il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione si conforma all'allegato IV sostituendo tali caratteristiche di sicurezza, senza aprire il confezionamento primario, con caratteristiche di sicurezza equivalenti;

c) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è effettuata in conformità dei principi delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali applicabili di cui all'articolo 163; e

d) la sostituzione delle caratteristiche di sicurezza è soggetta alla sorveglianza dell'autorità competente dello Stato membro.

Ai fini della lettera b), le caratteristiche di sicurezza si considerano equivalenti se:

a) sono conformi alle prescrizioni stabilite negli atti delegati adottati ai sensi dell'articolo 70, paragrafo 2; e

b) sono parimenti efficaci per consentire la verifica dell'autenticità e l'identificazione del medicinale, nonché per fornire la prova della manomissione del medicinale.

2. I titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione, inclusi quelli che svolgono le attività di cui al paragrafo 1, sono considerati come fabbricanti e, pertanto, ritenuti responsabili per eventuali danni nei casi e alle condizioni stabilite nella direttiva (UE) 2024/2853.

Articolo 154

Medicinali potenzialmente falsificati

1. In deroga all'articolo 1, paragrafo 2, e fatto salvo il capo XII, sezione 1, gli Stati membri adottano le misure necessarie per evitare che entrino in circolazione nel mercato dell'Unione medicinali introdotti nell'Unione, ma non destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, qualora sussistano motivi sufficienti per sospettare che tali prodotti siano falsificati.

2. Gli Stati membri comunicano al pubblico le informazioni sulle azioni che hanno intrapreso nel settore della prevenzione e dell'applicazione della normativa per prevenire e contrastare la falsificazione di medicinali, comprese le misure di contrasto, A tal fine, coinvolgono le organizzazioni di pazienti e di consumatori e, se necessario, le autorità di contrasto degli Stati membri.

3. Al fine di stabilire quali siano le misure necessarie di cui al paragrafo 1 del presente articolo, alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare il paragrafo 1 del presente articolo specificando i criteri da tenere in considerazione e le verifiche da effettuare in sede di valutazione della natura potenzialmente falsificata dei medicinali introdotti nell'Unione ma non destinati a essere immessi in commercio.

Articolo 155

Disponibilità di una persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa dei servizi di almeno una persona qualificata, conformemente alle condizioni di cui all'articolo 156, che risieda e operi nell'Unione e che è responsabile in particolare dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 157.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, che è una persona fisica e soddisfa personalmente le condizioni di qualificazione di cui all'allegato III, può assumersi la responsabilità di cui al paragrafo 1.

3. Se l'autorizzazione alla fabbricazione è rilasciata a un sito centrale specificato nella domanda a norma dell'articolo 148 la persona qualificata di cui al paragrafo 1 del presente articolo è responsabile anche dell'esecuzione dei compiti di cui all'articolo 157, paragrafo 4, per quanto concerne i siti decentrati. A tal fine, le risorse disponibili per i servizi di cui al paragrafo 1 del presente articolo presso un sito centrale sono commisurate al numero di siti decentrati e alle attività svolte in tali siti.

Articolo 156

Qualificazione della persona qualificata

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 155 soddisfi le condizioni di qualificazione previste dall'allegato III.

2. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione e la persona qualificata garantiscono che l'esperienza pratica acquisita dalla persona qualificata sia adeguata ai tipi di prodotti da certificare.

3. L'autorità competente dello Stato membro può stabilire le opportune procedure amministrative intese a verificare che la persona qualificata di cui all'articolo 155 soddisfi le condizioni di cui all'allegato III.

Articolo 157

Responsabilità della persona qualificata

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate per garantire che la persona qualificata di cui all'articolo 155, fatti salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, abbia, nel rispetto delle procedure previste all'articolo 158, la responsabilità di vigilare affinché:

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

b) nel caso di medicinali importati da paesi terzi, anche se fabbricati nell'Unione, ogni lotto di produzione sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di tutte le altre prove o verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel caso di medicinali destinati a essere immessi in commercio nell'Unione, la persona qualificata di cui all'articolo 155 assicura che sul confezionamento siano state apposte le caratteristiche di sicurezza di cui all'allegato IV, lettera p).

I lotti di medicinali che sono stati oggetto dei controlli di cui al primo comma, lettera b), in uno Stato membro sono dispensati da detti controlli quando sono commercializzati in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), per medicinali importati da un paese terzo quando l'Unione ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il fabbricante applichi norme di buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dall'Unione e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata attesta che ogni lotto di produzione è conforme alle disposizioni del presente articolo in un registro o formato equivalente previsto a tal fine; tale registro o formato equivalente è tenuto aggiornato durante il periodo in cui le operazioni sono effettuate e resta a disposizione dell'autorità competente dello Stato membro per il periodo specificato nel diritto nazionale dello Stato membro interessato e, in ogni caso, per almeno cinque anni.

4. Ai fini dell'articolo 155, paragrafo 3, la persona qualificata provvede inoltre a:

a) sorvegliare le attività di fabbricazione, compresa la sperimentazione, svolte presso i siti decentrati e garantire che siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163 e siano conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) effettuare audit periodici, comprese visite periodiche in loco, presso i siti decentrati e fornire una conferma scritta del fatto che il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione per il sito centrale ha verificato la conformità del sito decentrato ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163;

c) notificare con cadenza annuale all'autorità competente dello Stato membro in cui è situato il sito decentrato un elenco delle modifiche intervenute per quanto riguarda le informazioni fornite nel modulo di registrazione presentato a norma dell'articolo 152, paragrafo 3.

Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza dei medicinali fabbricati o sperimentati presso il sito decentrato deve essere immediatamente notificata.

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare il primo comma, lettera c), specificando la notifica effettuata dalla persona qualificata.

Articolo 158

Disciplina professionale

1. Gli Stati membri assicurano l'adempimento dei compiti della persona qualificata di cui all'articolo 155, mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

2. Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di una persona qualificata di cui all'articolo 155 a decorrere dal momento dell'apertura di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti per inadempimento dei suoi compiti di cui all'articolo 157. La sospensione di una persona qualificata si applica a tutte le autorizzazioni alla fabbricazione interessate.

3. In caso di fabbricazione decentrata, le autorità competenti degli Stati membri che effettuano la sorveglianza del sito centrale e dei siti decentrati, se diversi, cooperano al fine di attuare le misure di cui ai paragrafi 1 e 2.

Articolo 159

Certificati per un medicinale destinato all'esportazione

1. L'autorità competente dello Stato membro, su richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità competenti di un paese terzo importatore, rilascia un certificato di esportazione per certificare che un fabbricante di medicinali è in possesso di un'autorizzazione alla fabbricazione oppure fa riferimento all'autorizzazione alla fabbricazione e al certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione ("certificato GMP") disponibili nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

2. Ai fini del paragrafo 1, il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'autorità competente dello Stato membro responsabile del rilascio del certificato di cui al paragrafo 1 una dichiarazione che illustri i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

3. Su richiesta di un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di un richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, rilascia un certificato per il medicinale conforme alle vigenti disposizioni amministrative applicabili dell'Organizzazione mondiale della sanità.

4. Ai fini del paragrafo 3 del presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro o l'Agenzia, a seconda dei casi, fornisce, per i medicinali già autorizzati nel proprio territorio e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato dall'autorità stessa a norma dell'articolo 46 oppure, a seconda dei casi, fa riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto che ha messo a disposizione del pubblico.

SEZIONE 2

FABBRICAZIONE, IMPORTAZIONE E DISTRIBUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

Articolo 160

Registrazione di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive

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

2. Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive di cui al paragrafo 1 presentano domanda di registrazione trasmettendo, per via elettronica, il modulo di registrazione all'autorità competente dello Stato membro almeno 60 giorni prima dell'inizio previsto della loro attività. Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione dei moduli di registrazione in formato cartaceo.

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

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

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

   c) le informazioni relative ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività.

4. L'autorità competente dello Stato membro può decidere, in base a una valutazione del rischio, di effettuare un'ispezione. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro comunica al richiedente la registrazione che sarà effettuata un'ispezione, l'attività non inizia prima che l'autorità competente dello Stato membro abbia notificato al richiedente la registrazione che può avviare l'attività. Se entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione l'autorità competente dello Stato membro non ha comunicato al richiedente la registrazione che sarà effettuata un'ispezione, il richiedente può avviare l'attività.

5. Se dall'ispezione effettuata conformemente al paragrafo 4 del presente articolo emerge che il richiedente la registrazione non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o di distribuzione per le sostanze attive di cui all'articolo 163, l'autorità competente non registra tale entità nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

6. Con cadenza annuale, gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive di cui al paragrafo 1 comunicano, per via elettronica, all'autorità competente dello Stato membro un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione di cui al paragrafo 3. Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata.

7. L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni fornite ai sensi del paragrafo 3 del presente articolo nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

8. L'autorità competente dello Stato membro può sospendere o revocare la registrazione dell'entità in tutto o in parte, a seconda dei casi, qualora cessino di essere soddisfatte le condizioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo e all'articolo 161. In tal caso, l'autorità competente dello Stato membro informa senza indebito ritardo le autorità competenti degli altri Stati membri e l'Agenzia e inserisce le informazioni sulla sospensione e sulla revoca nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

Articolo 161

Condizioni per l'importazione di sostanze attive

1. Gli Stati membri adottano le opportune misure affinché la fabbricazione, l'importazione e la distribuzione sul loro territorio delle sostanze attive, comprese le sostanze attive destinate all'esportazione, siano conformi ai principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione delle sostanze attive di cui all'articolo 163.

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

   a) le sostanze attive sono state fabbricate secondo principi delle buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelli di cui all'articolo 163; e

   b) le sostanze attive sono accompagnate da una conferma scritta rilasciata dall'autorità competente del paese terzo esportatore attestante che:

      i) i principi delle buone prassi di fabbricazione applicabili al sito di fabbricazione in cui è fabbricata la sostanza attiva esportata sono almeno equivalenti a quelli di cui all'articolo 163;

ii) il sito di fabbricazione interessato è soggetto a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione; e

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

3. Le condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo non si applicano se il paese esportatore figura nell'elenco di cui all'articolo 162, paragrafo 2.

4. Qualsiasi autorità competente di uno Stato membro può derogare alle condizioni di cui al paragrafo 2, lettera b), del presente articolo per un periodo non superiore alla validità del certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione rilasciato a norma dell'articolo 191, paragrafo 13, se un sito di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione è stato ispezionato dall'autorità competente di uno Stato membro o dall'Agenzia ed è risultato conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 163.

Articolo 162

Sostanze attive importate a partire da paesi terzi

1. Su richiesta di un paese terzo, la Commissione valuta se il quadro normativo di un paese terzo applicabile alle sostanze attive esportate nell'Unione e le corrispondenti attività di controllo e di applicazione della normativa assicurino un livello di tutela della salute pubblica equivalente a quello dell'Unione.

   La valutazione è effettuata mediante un esame della relativa documentazione presentata in formato elettronico e, a meno che esistano accordi di cui all'articolo 157, paragrafo 2, che coprano questo settore di attività, tale valutazione prevede anche un esame in loco del sistema normativo del paese terzo e, se necessario, un'ispezione con osservatori presso uno o più siti di fabbricazione di sostanze attive del paese terzo.

2. Sulla base della valutazione di cui al paragrafo 1 del presente articolo, la Commissione può adottare atti di esecuzione per includere il paese terzo in un elenco e per applicare le prescrizioni di cui al secondo comma del presente paragrafo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

   Nel valutare il quadro normativo di un paese terzo conformemente al paragrafo 1, la Commissione tiene conto degli elementi seguenti:

   a) le norme del paese terzo in materia di buone prassi di fabbricazione;

   b) la regolarità delle ispezioni per verificare la conformità alle buone prassi di fabbricazione;

c) l'efficacia nell'applicazione delle buone prassi di fabbricazione;

d) la regolarità e la rapidità con cui il paese terzo trasmette le informazioni relative ai casi di non conformità da parte dei fabbricanti di sostanze attive.

3. La Commissione verifica regolarmente il rispetto delle condizioni definite al paragrafo 1. La prima verifica è effettuata non oltre tre anni dopo l'inserimento del paese terzo nell'elenco di cui al paragrafo 2.

4. La Commissione procede alla valutazione di cui al paragrafo 1 e alla verifica di cui al paragrafo 3 in cooperazione con l'Agenzia e con le autorità competenti degli Stati membri.

SEZIONE 3

PRINCIPI DELLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE E DI DISTRIBUZIONE

Articolo 163

Norme applicabili ai medicinali e alle sostanze attive

La Commissione adotta atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva specificando:

a) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione dei medicinali, integrati, se del caso, da misure specifiche applicabili in particolare alle forme farmaceutiche, ai medicinali o alle attività di fabbricazione in linea con i principi delle buone prassi di fabbricazione;

b) i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione delle sostanze attive.

I principi da specificare a norma del primo comma, lettera a), includono disposizioni specifiche per l'attività di brokeraggio.

Se del caso, i principi da specificare a norma del primo comma sono coerenti con altri principi di buone prassi specificati in modo coerente con eventuali principi di buona prassi stabiliti nel contesto di un altro quadro giuridico dell'Unione.

L'Agenzia, segnatamente attraverso il suo gruppo di lavoro per le ispezioni di cui all'articolo 148, lettera k), del regolamento (UE) 2026/…[+], di concerto con la Commissione, elabora orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione compresi orientamenti specifici per gli ATMP.

Articolo 164

Norme applicabili agli eccipienti

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 al fine di integrare la presente direttiva per quanto riguarda la valutazione formale del rischio volta ad accertare le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti di cui all'articolo 151, paragrafo 2. Tale valutazione del rischio tiene conto dei requisiti previsti da altri sistemi di qualità appropriati, nonché della provenienza e dell'impiego previsto degli eccipienti e di casi pregressi di difetti di qualità.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Capo XII

Distribuzione all'ingrosso e vendita a distanza

SEZIONE 1

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO E BROKERAGGIO DI MEDICINALI

Articolo 165

Distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Fatto salvo l'articolo 6, gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché siano distribuiti sul loro territorio unicamente medicinali per cui sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio conforme al diritto dell'Unione.

2. In caso di distribuzione all'ingrosso, compreso lo stoccaggio, i medicinali sono oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata o un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale.

3. I distributori all'ingrosso che intendono ottenere un medicinale da uno Stato membro ("Stato membro di origine") notificano al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro in cui il medicinale deve essere distribuito ("Stato membro di destinazione") la propria intenzione di distribuire detto medicinale nello Stato membro di destinazione.

4. Gli Stati membri provvedono affinché il distributore all'ingrosso dimostri che il medicinale ottenuto da uno Stato membro di origine e distribuito nello Stato membro di destinazione sia già oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione, ivi incluso che i medicinali hanno la stessa origine. Uno Stato membro può stabilire requisiti supplementari che ritiene debbano essere rispettati per dimostrare che il medicinale autorizzato nello Stato membro di origine e il medicinale autorizzato nello Stato membro di destinazione possono ragionevolmente essere considerati lo stesso prodotto.

   Lo Stato membro di destinazione rifiuta di autorizzare il commercio parallelo di un medicinale da parte di un distributore all'ingrosso dello Stato membro di origine qualora lo Stato membro di destinazione ritenga che consentire tale commercio parallelo eluderebbe la procedura di riconoscimento reciproco di cui all'articolo 39.

5. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio nazionale, la notifica di cui al paragrafo 3 del presente articolo all'autorità competente dello Stato membro di destinazione lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione nazionale di tale Stato membro e le tariffe spettanti a tale autorità competente per l'esame della notifica. Uno Stato membro può imporre che il medicinale in questione sia etichettato conformemente all'articolo 77. Può altresì imporre che siano fornite le informazioni elettroniche sul prodotto conformemente all'articolo 66, paragrafo 3.

6. Per quanto riguarda i medicinali per i quali è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, il distributore all'ingrosso presenta la stessa notifica di cui al paragrafo 3 all'Agenzia che sarà incaricata di verificare il rispetto delle condizioni stabilite dal diritto dell'Unione in materia di medicinali e dalle autorizzazioni all'immissione in commercio. Ai fini di tale verifica, all'Agenzia spetta il versamento di una tariffa.

Articolo 166

Autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Ciascuno Stato membro adotta tutte le misure appropriate per garantire che la distribuzione all'ingrosso dei medicinali nel proprio territorio sia soggetta a un'autorizzazione ("autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso"). L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso indica i locali, le categorie di medicinali e le operazioni di distribuzione all'ingrosso per i quali è valida.

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

3. L'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata a norma dell'articolo 148 comprende un'autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso di medicinali cui si riferisce l'autorizzazione alla fabbricazione. Un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso non comporta un'esenzione dagli obblighi di cui all'articolo 146 di possedere un'autorizzazione alla fabbricazione o di rispettare eventuali condizioni ivi stabilite, anche quando le attività di fabbricazione o di importazione sono collaterali alla distribuzione all'ingrosso.

4. L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni relative alle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 15.

5. Qualora l'autorità competente di uno Stato membro rilasci un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso, provvede affinché i controlli relativi alle persone autorizzate ad esercitare l'attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali e le ispezioni dei loro locali siano effettuati con frequenza adeguata.

   Essa può sospendere o revocare l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso qualora cessino di essere soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 165 e 167 o qualora non siano più rispettati gli obblighi di cui all'articolo 169. In tal caso, lo Stato membro informa senza indebito ritardo gli altri Stati membri e la Commissione.

6. Se l'autorità competente dello Stato membro ritiene che le condizioni per il rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui agli articoli 165 e 167 non siano soddisfatte e gli obblighi di cui all'articolo 169 non siano rispettati per quanto riguarda l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso rilasciata dall'autorità competente di un altro Stato membro, essa informa senza indebito ritardo la Commissione e l'autorità competente dell'altro Stato membro. L'autorità competente dell'altro Stato membro adotta le misure che ritiene necessarie e comunica alla Commissione e all'autorità competente del primo Stato membro le misure adottate prese e i relativi motivi.

Articolo 167

Domanda di autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso i richiedenti presentano in formato elettronico una domanda all'autorità competente dello Stato membro. Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione delle domande in formato cartaceo.

2. La domanda di cui al paragrafo 1 comprende le informazioni seguenti:

   a) la conferma e la prova del fatto che i richiedenti dispongono di un indirizzo permanente nello Stato membro e di locali, impianti e attrezzature idonei e adeguati, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;

   b) la conferma e la prova del fatto che i richiedenti dispongono di personale adeguatamente formato, e in particolare di una persona responsabile, che possiede le qualifiche e soddisfa le condizioni previste dalla legislazione nazionale dello Stato membro;

   c) un impegno a rispettare gli obblighi cui i richiedenti sono soggetti a norma dell'articolo 169.

Articolo 168

Rilascio di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. L'autorità competente dello Stato membro effettua un'ispezione per confermare l'esattezza delle informazioni contenute nella domanda presentata a norma dell'articolo 167.

   Se l'esattezza delle informazioni è confermata conformemente al primo comma o, in ogni caso, entro 90 giorni dal ricevimento della domanda presentata a norma dell'articolo 167, l'autorità competente dello Stato membro rilascia l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o rifiuta di rilasciare detta autorizzazione.

   In deroga al secondo comma, in casi giustificati, l'ispezione può essere effettuata dopo il rilascio dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso.

2. L'autorità competente dello Stato membro può chiedere al richiedente di fornire, per via elettronica, qualsiasi informazione supplementare sulle informazioni necessarie per il rilascio dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso. In tal caso il termine di cui al paragrafo 1 è sospeso fino a quando saranno fornite le informazioni aggiuntive richieste.

3. Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione delle informazioni di cui al paragrafo 2 in formato cartaceo.

4. L'autorità competente dello Stato membro può rilasciare un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso soggetta a condizioni.

5. L'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso si applica soltanto alle attività di distribuzione all'ingrosso, alle categorie di medicinali e ai locali specificati nell'autorizzazione.

Articolo 169

Obblighi del titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso

1. Gli Stati membri provvedono affinché i titolari delle autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso siano tenuti a:

a) disporre dei servizi di personale in possesso dei requisiti di legge esistenti nello Stato membro per quanto concerne la distribuzione all'ingrosso;

b) consentire all'autorità competente dello Stato membro di accedere in qualsiasi momento ai loro locali, ai loro impianti e alle loro attrezzature di cui all'articolo 167, paragrafo 2, lettera a);

c) procurarsi, anche mediante operazioni finanziarie, le forniture di medicinali unicamente da persone che sono a loro volta in possesso di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso nell'Unione o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 166, paragrafo 3;

d) fornire, anche mediante operazioni finanziarie, medicinali unicamente a persone che sono a loro volta titolari di autorizzazioni alla distribuzione all'ingrosso o autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico;

e) accertare che i medicinali ricevuti non siano falsificati, verificando le caratteristiche di sicurezza riportate sul confezionamento secondario, conformemente alle disposizioni degli atti delegati adottati a norma dell'articolo 70, paragrafo 2, secondo comma;

f) possedere un piano d'emergenza che assicuri l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dalle autorità competenti dello Stato membro o dall'Agenzia, a seconda dei casi, o effettuata in cooperazione con il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in oggetto;

g) tenere registri contenenti, per i medicinali ricevuti, spediti od oggetto di brokeraggio, almeno le informazioni seguenti:

   i) la data di ricevimento, spedizione o brokeraggio del medicinale;

   ii) la denominazione del medicinale;

   iii) la quantità del medicinale ricevuto, fornito od oggetto di brokeraggio;

   iv) il nome e l'indirizzo del fornitore del medicinale o del destinatario, a seconda dei casi;

   v) il numero di lotto dei medicinali, almeno per quelli che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 70;

h) tenere i registri di cui alla lettera g) a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri, a fini di sorveglianza, per un periodo di cinque anni;

i) osservare i principi delle buone prassi di distribuzione dei medicinali di cui all'articolo 163;

j) gestire un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione del rischio in relazione alle loro attività;

k) informare immediatamente l'autorità competente dello Stato membro e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito ai medicinali ricevuti o proposti che identifichino come falsificati o sospettino siano falsificati;

l) garantire costantemente, nei limiti delle loro responsabilità, la fornitura adeguata e continua di un assortimento di medicinali sufficiente a rispondere alle esigenze di un territorio geograficamente determinato e provvedere alla consegna delle forniture richieste su tutto il territorio in questione, entro un termine ragionevole, conformemente alle prescrizioni della legislazione nazionale;

m) cooperare con i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia per quanto riguarda le misure in materia di sicurezza dell'approvvigionamento di cui al capo X del regolamento (UE) 2026/…[+];

n) cooperare con i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e le autorità competenti degli Stati membri per quanto riguarda il monitoraggio e la gestione delle carenze e delle carenze critiche di cui al capo X del regolamento (UE) 2026/…[+].

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

2. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga presso un altro distributore all'ingrosso, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso che ottengono tale medicinale verificano che il distributore all'ingrosso fornitore rispetti i principi delle buone prassi di distribuzione. Rientra in tale contesto la verifica del possesso, da parte del distributore all'ingrosso fornitore, di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o di un'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 166, paragrafo 3.

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

4. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga tramite brokeraggio di medicinali, i titolari dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso verificano che il broker del medicinale soddisfi le prescrizioni di cui all'articolo 174.

5. In relazione a un medicinale per il quale la protezione normativa del mercato di cui all'articolo 83, paragrafo 2, della presente direttiva o la proroga dell'esclusiva di mercato di cui all'articolo 74, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/…[+] non si applica in uno Stato membro a norma dell'articolo 59, paragrafo 5, della presente direttiva, il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso o qualsiasi persona o entità coinvolta nella vendita a distanza di medicinali non mette il medicinale generico, biosimilare, ibrido o bioibrido a disposizione sul mercato di un altro Stato membro in cui si applica la protezione normativa del mercato di cui all'articolo 83, paragrafo 2, della presente direttiva e, se applicabile, la proroga dell'esclusiva di mercato di cui all'articolo 74, paragrafo 2, del regolamento (UE) 2026/…[+] durante il periodo di protezione normativa del mercato o il periodo dell'esclusiva di mercato.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Qualora tale medicinale generico, biosimilare, ibrido o bioibrido sia destinato all'esportazione verso uno Stato membro in cui non si applicano i periodi di protezione normativa del mercato e dell'esclusiva di mercato a norma dell'articolo 59, paragrafo 5, della presente direttiva, il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso tiene registri specifici a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri per un periodo di tre anni.

Articolo 170

Obbligo di fornitura di medicinali

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

2. I distributori all'ingrosso di un medicinale immesso in commercio in uno Stato membro assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale ai farmacisti e alle altre persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti nello Stato membro in questione.

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

Articolo 171

Documentazione di accompagnamento dei medicinali forniti

1. Per tutte le forniture di medicinali ad una persona autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico nello Stato membro interessato, il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso fornisce un documento, che può essere presentato in formato elettronico, che consenta di accertare quanto segue:

   a) la data della fornitura;

   b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale;

   c) la quantità di medicinale fornita;

   d) il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario del medicinale;

   e) il numero di lotto dei medicinali almeno per i medicinali che recano le caratteristiche di sicurezza di cui all'articolo 70.

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

Articolo 172

Prescrizioni nazionali per la distribuzione all'ingrosso

Il presente capo non osta all'applicazione di prescrizioni più rigorose stabilite dagli Stati membri per la distribuzione all'ingrosso di:

a) stupefacenti o sostanze psicotrope;

b) medicinali derivati dal sangue;

c) medicinali immunologici; e

d) radiofarmaci.

Articolo 173

Distribuzione all'ingrosso verso paesi terzi

Nel caso di distribuzione all'ingrosso di medicinali verso paesi terzi, l'articolo 165 e l'articolo 169, paragrafo 1, lettera d), non si applicano.

Qualora i distributori all'ingrosso forniscano medicinali a persone in paesi terzi, essi garantiscono che tali forniture siano effettuate solo a persone che sono autorizzate o legittimate a ricevere i medicinali per la distribuzione all'ingrosso o la fornitura al pubblico ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative del paese terzo interessato.

L'articolo 171 si applica alla fornitura di medicinali a persone di paesi terzi autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico.

Articolo 174

Brokeraggio di medicinali

1. I broker di medicinali garantiscono che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio valida, rilasciata conformemente al diritto dell'Unione.

   I broker di medicinali dispongono di un indirizzo permanente e di dati di contatto nell'Unione, onde garantire un'accurata identificazione, localizzazione, comunicazione e sorveglianza delle loro attività da parte delle autorità competenti degli Stati membri.

   Le prescrizioni di cui all'articolo 169, paragrafo 1, lettere da f) a k), si applicano, *mutatis mutandis*, al brokeraggio di medicinali.

2. Possono svolgere attività di brokeraggio di medicinali soltanto le persone registrate presso l'autorità competente dello Stato membro in cui hanno il loro indirizzo permanente di cui al paragrafo 1, secondo comma. Tali persone trasmettono, per via elettronica, almeno il nome, la ragione sociale e l'indirizzo permanente all'autorità competente dello Stato membro ai fini della registrazione. Esse notificano senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro, per via elettronica, le eventuali modifiche di tali dati.

   Fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] gli Stati membri consentono la presentazione delle informazioni di cui al primo comma in formato cartaceo.

   L'autorità competente dello Stato membro inserisce le informazioni di cui al primo comma in un registro pubblicamente disponibile.

3. Le ispezioni di cui all'articolo 191 sono effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui è registrato il broker di medicinali.

Se un broker di medicinali non osserva le prescrizioni di cui al presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro può decidere di depennarlo dal registro di cui al paragrafo 2. In tal caso l'autorità competente dello Stato membro ne dà notifica all'interessato.

SEZIONE 2

VENDITA A DISTANZA AL PUBBLICO

Articolo 175

Prescrizioni generali per la vendita a distanza

1. Fatte salve le disposizioni legislative nazionali che vietano la vendita a distanza al pubblico di medicinali soggetti a prescrizione medica mediante i servizi della società dell'informazione, gli Stati membri provvedono affinché i medicinali siano messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi di cui alla direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio[54], nel rispetto delle condizioni seguenti:

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

[54] Direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione (GU L 241 del 17.9.2015, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2015/1535/oj).

b) la persona di cui alla lettera a) ha comunicato allo Stato membro in cui è stabilita quanto meno le informazioni seguenti:

i) il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del luogo di attività a partire dal quale tali medicinali sono forniti;

ii) la data d'inizio dell'attività di vendita a distanza di medicinali al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione;

iii) l'indirizzo del sito web utilizzato a tal fine e tutte le informazioni pertinenti necessarie per identificare il sito;

iv) se del caso, il regime di prescrizione in conformità del capo IV dei medicinali messi in vendita a distanza al pubblico mediante i servizi della società dell'informazione;

c) i medicinali sono conformi alla legislazione nazionale dello Stato membro di destinazione a norma dell'articolo 6, paragrafo 1;

d) fatti salvi gli obblighi di informazione previsti dalla direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[55], il sito web per la vendita a distanza di medicinali al pubblico contiene almeno:

i) i dati di contatto dell'autorità competente dello Stato membro o dell'autorità notificata ai sensi della lettera b);

[55] Direttiva 2000/31/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 giugno 2000, relativa a taluni aspetti giuridici dei servizi della società dell'informazione, in particolare il commercio elettronico, nel mercato interno ("Direttiva sul commercio elettronico") (GU L 178 del 17.7.2000, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2000/31/oj).

ii) un link al sito web di cui all'articolo 177 dello Stato membro di stabilimento;

iii) il logo comune di cui all'articolo 176, chiaramente visibile su ciascuna pagina del sito web , relativo alla vendita a distanza di medicinali al pubblico.

Se del caso, le informazioni di cui al primo comma, lettera b), devono essere aggiornate.

Il logo comune contiene un link alla voce corrispondente alla persona sull'elenco di cui all'articolo 177, paragrafo 1, lettera c).

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

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

Articolo 176

Prescrizioni per il logo comune

1. È creato un logo comune che sia riconoscibile in tutta l'Unione e che consenta nel contempo l'identificazione dello Stato membro in cui è stabilita la persona che mette in vendita medicinali al pubblico a distanza. Tale logo è chiaramente visibile nei siti web per la vendita a distanza di medicinali al pubblico in conformità dell'articolo 175, paragrafo 1, lettera d).

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

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

   b) il disegno del logo comune.

   Ove necessario, tali atti di esecuzione sono modificati per tener conto del progresso tecnico e scientifico. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 217, paragrafo 2.

Articolo 177

Informazioni sulla vendita a distanza al pubblico

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

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

b) informazioni sulla finalità del logo comune;

c) l'elenco delle persone che mettono in vendita a distanza i medicinali al pubblico in tale Stato membro mediante i servizi della società dell'informazione in conformità dell'articolo 175 e l'indirizzo dei loro siti web;

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

Il sito web di cui al primo comma contiene un link al sito web di cui al paragrafo 2.

2. L'Agenzia crea un sito web che fornisce le informazioni di cui al paragrafo 1, primo comma, lettere b) e d), informazioni sul diritto dell'Unione applicabile ai medicinali falsificati nonché collegamenti ipertestuali ai siti web degli Stati membri di cui al paragrafo 1. Il sito web dell'Agenzia indica esplicitamente che i siti web degli Stati membri contengono informazioni sulle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali per la vendita a distanza nello Stato membro interessato.

3. La Commissione, in cooperazione con le autorità competenti degli Stati membri o l'Agenzia, a seconda dei casi, realizza o promuove campagne di informazione destinate al pubblico sui pericoli relativi ai medicinali falsificati. Tali campagne hanno lo scopo di accrescere la consapevolezza dei consumatori sui rischi connessi ai medicinali forniti illegalmente per la vendita a distanza, nonché sul funzionamento del logo comune e dei siti web di cui ai paragrafi 1 e 2.

Capo XIII
Pubblicità

Articolo 178

Definizione di pubblicità dei medicinali

1. Ai fini del presente capo la "pubblicità dei medicinali" comprende qualsiasi azione d'informazione o di incitamento, intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali.

   Essa comprende in particolare:

   a) la pubblicità dei medicinali presso il pubblico;

   b) la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriverli, somministrarli o a fornirli, a cui nel presente capo si fa riferimento con il termine "operatori sanitari";

   c) le visite di informatori scientifici presso operatori sanitari;

   d) la fornitura di campioni di medicinali a titolo gratuito;

   e) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi o premi, pecuniari o in natura;

f) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono operatori sanitari;

g) il patrocinio o qualsiasi forma di contributo finanziario per eventi scientifici cui partecipano operatori sanitari, compresi il pagamento dell'ente organizzatore e il pagamento delle spese di viaggio, di soggiorno e di ristorazione dei partecipanti in relazione a tali occasioni;

h) la pubblicità relativa ai medicinali, che non si riferisce a medicinali specifici.

2. Il presente capo non comprende:

a) l'etichettatura e i fogli illustrativi, disciplinati dal capo VI;

b) la corrispondenza, corredata o no da materiale non promozionale, necessaria per rispondere a una domanda specifica su un determinato medicinale, a condizione che non promuova la prescrizione o il consumo del medicinale;

c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti delle confezioni, le avvertenze sulle reazioni avverse nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;

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

Articolo 179

Disposizioni generali in materia di pubblicità dei medicinali

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

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

3. La pubblicità di un medicinale:

   a) incoraggia l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà;

   b) è accurata, verificabile e non fuorviante;

   c) non induce a un uso eccessivo o abusivo del medicinale.

4. È vietata qualsiasi forma di pubblicità che mira a evidenziare aspetti negativi di un altro medicinale. È vietata anche la pubblicità che suggerisce che un medicinale è più sicuro o più efficace di un altro, fatto salvo il caso in cui il raffronto in termini di qualità, sicurezza o efficacia sia sostenuto in modo oggettivo dai riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Articolo 180

Restrizioni alla pubblicità dei medicinali

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

   a) sono oggetto di prescrizione medica, conformemente al capo IV;

   b) contengono sostanze classificate come sostanze psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali.

2. Possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico i medicinali che, in virtù della loro composizione e della loro finalità, sono previsti e concepiti per essere utilizzati senza l'intervento di un operatore sanitario per la diagnosi o per la prescrizione o il controllo del trattamento, se necessario con il consiglio del farmacista.

3. Gli Stati membri possono vietare sul proprio territorio:

   a) la pubblicità presso il pubblico dei medicinali rimborsabili;

   b) la pubblicità relativa ai medicinali, che non si riferisce a un medicinale specifico.

4. Il divieto di cui al paragrafo 1 non si applica alle campagne che promuovono la vaccinazione qualora tali campagne siano condotte o approvate dagli Stati membri.

5. Il divieto di cui al paragrafo 1 si applica fatto salvo l'articolo 21 della direttiva 2010/13/UE.

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

7. Gli Stati membri possono sospendere la pubblicità di un medicinale in caso di carenze o rischio di carenze di tale medicinale. La sospensione è ritirata non appena cessa la carenza o il rischio di carenza.

8. Gli Stati membri possono applicare misure più rigorose per quanto riguarda la pubblicità dei medicinali presso gli operatori sanitari autorizzati a somministrare medicinali.

Articolo 181

Pubblicità presso il pubblico

1. Fatto salvo l'articolo 180, la pubblicità di un medicinale presso il pubblico:

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

   b) comprende, come minimo, le informazioni seguenti:

      i) la denominazione del medicinale, nonché la denominazione comune qualora il medicinale contenga un'unica sostanza attiva;

ii) le informazioni indispensabili per un uso e uno smaltimento corretti del medicinale;

iii) un invito esplicito e leggibile a leggere attentamente le istruzioni figuranti nel foglio illustrativo o sul confezionamento secondario, a seconda dei casi, e a consultare un medico o un farmacista per maggiori informazioni.

2. Fatto salvo il paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un medicinale presso il pubblico possa contenere soltanto la denominazione del medicinale o la sua sostanza attiva o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

Articolo 182

Restrizioni in materia di pubblicità presso il pubblico

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

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

b) suggerisca che l'efficacia del medicinale è garantita, senza reazioni avverse, o è superiore o pari a quella di un altro trattamento o un altro medicinale;

c) suggerisca che l'uso del medicinale può migliorare la salute del soggetto;

d) suggerisca che il mancato uso del medicinale potrebbe ripercuotersi sulla salute del soggetto;

e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

f) faccia riferimento diretto o indiretto a una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari, di strutture sanitarie o di persone che, pur non essendo scienziati né operatori sanitari né strutture sanitarie, possono, a motivo della loro notorietà o della loro attività professionale, incitare al consumo di medicinali;

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

h) suggerisca che la sicurezza o l'efficacia del medicinale è dovuta al fatto che sia di origine naturale;

i) possa indurre, attraverso una descrizione o una rappresentazione dettagliata dell'anamnesi, a una errata autodiagnosi;

j) faccia riferimento in modo improprio, allarmante o ingannevole ad attestazioni di guarigione;

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

2. Il divieto di cui al paragrafo 1, lettera d), del presente articolo non si applica alle campagne che promuovono la vaccinazione di cui all'articolo 180, paragrafo 4.

Articolo 183

Pubblicità presso gli operatori sanitari

1. La pubblicità di un medicinale presso gli operatori sanitari comprende:

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

   b) il regime di prescrizione del medicinale.

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

2. Fatto salvo il paragrafo 1, gli Stati membri possono decidere che la pubblicità di un medicinale presso gli operatori sanitari contenga soltanto la denominazione del medicinale o la sua denominazione comune internazionale, laddove esistente, o il marchio, qualora essa abbia lo scopo esclusivo di rammentare tali informazioni.

Articolo 184

Documentazione giustificativa per la pubblicità presso operatori sanitari

1. Qualsiasi documentazione su un medicinale, comunicata nell'ambito della promozione del medesimo presso persone autorizzate a prescriverlo, a somministrarlo o a fornirlo, contiene almeno le informazioni di cui all'articolo 183, paragrafo 1, e precisa la data in cui è stata redatta o riveduta da ultimo.

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

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

Articolo 185

Obblighi relativi agli informatori scientifici

1. Gli informatori scientifici ricevono una formazione adeguata da parte dei rispettivi datori di lavoro e sono in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto più complete possibile sui medicinali presentati. Le informazioni fornite dagli informatori scientifici sono conformi all'articolo 179.

2. Ad ogni visita, gli informatori scientifici consegnano alla persona visitata, o tengono a sua disposizione, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completato, se la legislazione dello Stato membro lo consente, dalle informazioni sul prezzo e sulle condizioni di rimborso di cui all'articolo 183, paragrafo 1, secondo comma.

3. Gli informatori scientifici riferiscono al servizio scientifico di cui all'articolo 190, paragrafo 1, tutte le informazioni relative all'uso dei medicinali da essi pubblicizzati, in particolare circa le eventuali reazioni avverse loro comunicate dalle persone visitate.

Articolo 186

Promozione dei medicinali

1. Nell'ambito della promozione dei medicinali presso gli operatori sanitari, è vietato concedere, offrire o promettere a tali operatori regali o vantaggi pecuniari o in natura.

2. Il paragrafo 1 non osta alla possibilità di offrire ospitalità in occasione di eventi promozionali. Tale ospitalità è sempre strettamente limitata allo scopo principale dell'evento. Essa non può essere estesa a persone diverse dagli operatori sanitari.

3. Gli operatori sanitari non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del paragrafo 1 o contrario al disposto del paragrafo 2.

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

Articolo 187

Ospitalità in occasione di eventi scientifici

L'articolo 186, paragrafo 1, non osta all'ospitalità offerta, direttamente o indirettamente, in occasione di eventi di carattere esclusivamente professionale e scientifico. Tale ospitalità è strettamente limitata allo scopo scientifico principale dell'evento e non può essere costosa. L'ospitalità non può essere estesa a persone diverse dagli operatori sanitari.

Articolo 188

Fornitura di campioni di medicinali a titolo gratuito

1. Possono essere consegnati a titolo gratuito e in via eccezionale campioni di medicinali soltanto alle persone autorizzate a prescriverli e alle condizioni seguenti:

   a) è consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per prescrizione;

   b) ogni fornitura di campioni risponde ad una richiesta scritta, datata e firmata, da parte di persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;

   c) le persone che forniscono campioni gestiscono un sistema adeguato di controllo e di responsabilità;

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

   e) ogni campione reca la dicitura "campione medicinale gratuito – vietata la vendita" o qualsiasi altra indicazione equivalente;

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

g) non possono essere forniti campioni di medicinali contenenti sostanze classificate come sostanze psicotrope o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali né antibiotici.

2. Gli Stati membri possono decidere che, in via eccezionale, possono essere consegnati campioni gratuiti di medicinali non soggetti a prescrizione medica anche a persone autorizzate a fornirli, alle condizioni di cui al paragrafo 1.

3. Gli Stati membri possono limitare ulteriormente la distribuzione di campioni di taluni medicinali a titolo gratuito.

Articolo 189

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte degli Stati membri

1. Gli Stati membri assicurano mezzi adeguati ed efficaci per il controllo della pubblicità sui medicinali. Tali mezzi, che possono fondarsi su un sistema di controllo preliminare, comprendono comunque disposizioni giuridiche in base alle quali le persone o organizzazioni che, in forza del diritto nazionale, hanno un interesse legittimo a vietare una pubblicità incompatibile con il presente capo possono adire le vie legali contro tale pubblicità oppure denunciarla all'autorità competente dello Stato membro affinché quest'ultima si pronunci in merito alla denuncia o promuova le opportune azioni giudiziarie.

2. Ai sensi delle disposizioni di cui al paragrafo 1, gli Stati membri conferiscono agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri il potere, qualora ritengano che detti provvedimenti siano necessari, tenuto conto di tutti gli interessi in causa e in particolare dell'interesse generale:

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

b) qualora la pubblicità ingannevole non sia stata ancora portata a conoscenza del pubblico, ma la sua diffusione sia imminente, di vietare tale pubblicità o di avviare le azioni giudiziarie appropriate per vietare tale pubblicità.

Gli Stati membri conferiscono agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri i poteri di cui al primo comma, lettere a) e b), anche in assenza di prova di perdite o danni effettivamente subiti oppure dell'intenzione o della negligenza dell'operatore pubblicitario.

3. Gli Stati membri prevedono che le misure di cui al paragrafo 2 possano essere adottate nell'ambito di una procedura accelerata, con effetto provvisorio o con effetto definitivo.

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

4. Gli Stati membri possono conferire agli organi giurisdizionali o alle autorità competenti degli Stati membri il potere, al fine di impedire che continui a produrre effetti la pubblicità ingannevole la cui cessazione sia stata ordinata da una decisione definitiva:

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

   b) di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

5. In assenza di norme nazionali che disciplinino la divulgazione dei trasferimenti di valore, gli Stati membri istituiscono e mantengono, sul portale web nazionale dei medicinali di cui all'articolo 105, un elenco accessibile al pubblico dei link alle piattaforme di divulgazione gestite da associazioni di categoria o dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la segnalazione dei trasferimenti di valore in relazione alle attività pubblicitarie di cui agli articoli da 185 a 188, a seconda dei casi. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio forniscono i necessari link web e restano responsabili di assicurare l'accuratezza delle informazioni divulgate nonché la loro tempestiva pubblicazione.

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

Articolo 190

Attuazione delle disposizioni in materia di pubblicità da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono, presso la propria organizzazione, un servizio scientifico incaricato dell'informazione in merito ai medicinali che immettono in commercio.

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

   a) tiene a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri o degli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali, o trasmette loro, un esemplare di ogni pubblicità diffusa dalla propria impresa o dal proprio soggetto senza scopo di lucro, corredato di una scheda su cui figurano i destinatari, le modalità di diffusione e la data della prima diffusione;

   b) provvede affinché la pubblicità dei medicinali da parte della propria impresa o del proprio soggetto senza scopo di lucro sia conforme alle prescrizioni del presente capo;

   c) verifica che gli informatori scientifici alle dipendenze della propria impresa o del proprio soggetto senza scopo di lucro siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dall'articolo 185, paragrafi 2 e 3;

   d) fornisce alle autorità competenti degli Stati membri o agli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali l'informazione e l'assistenza da essi richieste nell'esercizio delle loro responsabilità;

e) provvede affinché le decisioni prese dalle autorità competenti degli Stati membri o dagli organismi preposti al controllo della pubblicità dei medicinali siano rispettate immediatamente e integralmente.

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

Capo XIV
Sorveglianza e controlli

SEZIONE 1
SORVEGLIANZA

Articolo 191
Sistema di sorveglianza e ispezioni

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato, in cooperazione con l'Agenzia e, se del caso, con gli altri Stati membri, garantisce il rispetto della presente direttiva, compresi i principi delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164.

Ai fini del primo comma, l'autorità competente dello Stato membro dispone di un sistema di sorveglianza che comprende le misure seguenti:

a) ispezioni in loco con e, se del caso, senza preavviso;

b) ispezioni a distanza, ove giustificato;

c) misure di controllo della conformità;

d) il follow-up efficace delle misure di cui alle lettere a), b) e c).

2. L'autorità competente dello Stato membro e l'Agenzia si scambiano informazioni sulle ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), che sono programmate o sono state effettuate e cooperano al coordinamento di tali ispezioni.

3. L'autorità competente dello Stato membro provvede affinché le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, siano attuate dai rappresentanti ufficiali dell'autorità competente dello Stato membro interessato, con un'adeguata frequenza basata sul rischio, presso i locali o in relazione alle attività dei soggetti seguenti:

a) fabbricanti di medicinali situati nell'Unione o in paesi terzi, compresi, se del caso, i siti centrali o decentrati, e distributori all'ingrosso di medicinali situati nell'Unione;

b) fabbricanti di sostanze attive situati nell'Unione o in paesi terzi e importatori e distributori di sostanze attive, situati nell'Unione.

4. Ai fini dell'attuazione di un approccio basato sul rischio di cui al paragrafo 3, l'autorità competente dello Stato membro può:

a) basarsi sulle relazioni di ispezione di autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione;

b) considerare se il fabbricante della sostanza attiva abbia sede in un paese terzo incluso nell'elenco di cui all'articolo 162, paragrafo 2.

5. Qualora lo ritenga necessario, compreso qualora vi siano motivi per sospettare un'inosservanza della presente direttiva, compresi i principi delle buone prassi di fabbricazione e di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164, l'autorità competente dello Stato membro può chiedere che i suoi rappresentanti ufficiali attuino le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, del presente articolo, presso i locali o in relazione alle attività dei soggetti seguenti:

a) richiedenti un'autorizzazione alla fabbricazione o un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di medicinali;

b) richiedenti la registrazione della fabbricazione, dell'importazione o della distribuzione di sostanze attive;

c) siti decentrati oggetto di una richiesta di registrazione e siti decentrati registrati;

d) titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio;

e) fatto salvo il paragrafo 3, fabbricanti e distributori all'ingrosso di medicinali, fabbricanti e distributori di sostanze attive situati nell'Unione o in paesi terzi e importatori di medicinali o sostanze attive situati nell'Unione;

f) fabbricanti di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel territorio dello Stato membro interessato o in un paese terzo;

g) importatori di eccipienti, eccipienti funzionali, materiali di partenza o prodotti intermedi, situati nel territorio dello Stato membro interessato;

h) broker di medicinali situati nel territorio dello Stato membro interessato;

i) terzi incaricati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o da un richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio dello svolgimento di alcuni dei suoi compiti o della preparazione di prove o dati presentati conformemente all'allegato II.

6. Le misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, possono essere attuate anche su richiesta di un'autorità competente di uno Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia nell'Unione o nei paesi terzi o, se del caso, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro di effettuare prove su campioni.

7. Ciascuno Stato membro provvede affinché i rappresentanti ufficiali delle proprie autorità competenti abbiano il potere e l'obbligo di svolgere una o più delle attività seguenti:

a) ispezionare gli stabilimenti di fabbricazione o di commercializzazione dei fabbricanti di medicinali, di sostanze attive o di eccipienti, e i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dell'esecuzione delle verifiche e dei controlli a norma dell'articolo 9;

b) esaminare tutti i documenti e i registri per verificare il rispetto della presente direttiva e acquisire evidenze, quali copie di documenti, fotografie o video;

c) prelevare campioni nel corso di un'ispezione o richiedere campioni nell'ambito delle misure di cui al paragrafo 1, secondo comma, compresi i materiali di prova o i reagenti essenziali necessari per lo svolgimento di prove indipendenti da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;

d) ispezionare i locali, i registri, i documenti e il master file del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate da detto titolare di realizzare le attività di cui al capo IX.

8. Le ispezioni di cui al paragrafo 1, secondo comma, lettere a) e b), del presente articolo sono effettuate secondo i principi di cui all'articolo 193.

9. Dopo ogni ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3 e 5 del presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro interessato redige una relazione sulla conformità delle attività ispezionate ai principi di buona fabbricazione e di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164, a seconda dei casi.

10. L'autorità competente dello Stato membro i cui rappresentanti ufficiali effettuano ispezioni a norma dei paragrafi 3 e 5 condivide la relazione preliminare con il soggetto ispezionato.

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

12. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, uno Stato membro, la Commissione o l'Agenzia possono chiedere a un fabbricante di un medicinale o di una sostanza attiva stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.

13. Entro 90 giorni dallo svolgimento di un'ispezione in conformità dei paragrafi 3 e 5 del presente articolo, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia al soggetto ispezionato un certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione o di distribuzione se da tale ispezione emerge che il soggetto ispezionato rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164.

14. Se dall'ispezione effettuata a norma dei paragrafi 3 e 5 del presente articolo emerge che il soggetto ispezionato non rispetta i principi delle buone prassi di fabbricazione o delle buone prassi di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164, l'autorità competente dello Stato membro interessato rilascia una dichiarazione di non conformità, a seconda dei casi, e revoca, in tutto o in parte, il certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione o alle buone prassi di distribuzione, a seconda dei casi.

15. L'autorità competente dello Stato membro inserisce i certificati di conformità alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione nella pertinente banca dati dell'Unione gestita dall'Agenzia per conto dell'Unione. L'autorità competente dello Stato membro inserisce in tale banca dati anche le informazioni relative alla registrazione dei siti decentrati che svolgono attività decentrate di fabbricazione e di importatori, fabbricanti e distributori di sostanze attive a norma, rispettivamente, all'articolo 152, paragrafo 5, lettere b) e c), dell'articolo 152, paragrafi 9 e 13, e all'articolo 160, paragrafi 7 e 8.

16. Se dall'ispezione effettuata conformemente ai paragrafi 3 e 5 del presente articolo emerge che il soggetto ispezionato non rispetta gli obblighi di legge o i principi delle buone prassi di fabbricazione o di distribuzione di cui agli articoli 163 e 164, tale informazione è iscritta nella banca dati dell'Unione di cui al paragrafo 15 del presente articolo, a seconda dei casi.

17. Se dall'attività svolta conformemente al paragrafo 7, lettera d), emerge che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è conforme per quanto riguarda il sistema di farmacovigilanza come descritto nel master file del sistema di farmacovigilanza e nel capo IX, l'autorità competente dello Stato membro in questione richiama l'attenzione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su tali carenze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tali casi, lo Stato membro in questione informa gli altri Stati membri, l'Agenzia e la Commissione di conseguenza.

Se del caso, lo Stato membro in questione adotta i provvedimenti necessari a garantire che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sia oggetto di sanzioni effettive, proporzionate e dissuasive come stabilito all'articolo 209.

Articolo 192

Cooperazione in materia di ispezioni

1. Su richiesta di una o più autorità competenti degli Stati membri, le ispezioni di cui all'articolo 191, paragrafi 3 e 5, della presente direttiva possono essere effettuate da rappresentanti ufficiali di più di uno Stato membro, unitamente agli ispettori dell'Agenzia, se specificamente richiesto da tali autorità competenti degli Stati membri a norma dell'articolo 54, paragrafo 1, del regolamento (UE) 2026/...[+] ("ispezione congiunta").

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

L'autorità competente dello Stato membro che riceve una richiesta di ispezione congiunta compie ogni ragionevole sforzo, tenendo conto delle risorse a sua disposizione, per accogliere tale richiesta, e coordina e sostiene detta ispezione congiunta, nei casi in cui:

a) è dimostrato, oppure vi sono motivi ragionevoli per sospettare, che le attività svolte sul territorio dello Stato membro che riceve la richiesta comportino un rischio per la sicurezza e la qualità del medicinale nello Stato membro dell'autorità competente che richiede l'ispezione congiunta, e le autorità competenti degli Stati membri interessati concordano sulla necessità di un'ispezione;

b) l'autorità competente dello Stato membro che richiede l'ispezione congiunta richiede competenze tecniche specialistiche disponibili nello Stato membro che riceve la richiesta;

c) l'autorità competente dello Stato membro che riceve la richiesta concorda sull'esistenza di altri motivi ragionevoli per effettuare un'ispezione congiunta, quali la formazione di ispettori o la condivisione di buone prassi.

2. Le autorità competenti degli Stati membri che partecipano a un'ispezione congiunta, e l'Agenzia, a seconda dei casi, concludono un accordo prima dell'ispezione che specifichi almeno quanto segue:

a) la portata e l'obiettivo dell'ispezione congiunta;

b) i ruoli degli ispettori partecipanti durante e dopo l'ispezione, compresa la designazione di un'autorità che guida l'ispezione;

c) i poteri e le responsabilità di ciascuna delle autorità competenti.

Se l'ispezione congiunta è effettuata nel territorio di uno degli Stati membri, l'autorità competente di tale Stato membro funge da autorità capofila per l'ispezione congiunta, salvo diverso accordo tra gli Stati membri.

3. Le autorità competenti degli Stati membri che partecipano all'ispezione congiunta, e l'Agenzia, a seconda dei casi, si impegnano in tale accordo ad accettare congiuntamente i risultati dell'ispezione.

4. Qualora l'ispezione congiunta sia effettuata in uno Stato membro, l'autorità competente di tale Stato membro provvede affinché tale ispezione sia svolta conformemente alla legislazione nazionale dello Stato membro in cui è effettuata.

5. Gli Stati membri possono istituire programmi di ispezione congiunta per agevolare le ispezioni congiunte di routine. Gli Stati membri possono gestire tali programmi ai sensi di un accordo di cui ai paragrafi 2 e 3.

6. Un'autorità competente di uno Stato membro può chiedere all'autorità competente di un altro Stato membro di farsi carico della responsabilità di condurre una delle ispezioni di cui all'articolo 191, paragrafi 3 e 5.

7. Entro 10 giorni dal ricevimento di una richiesta a norma del paragrafo 6, l'autorità competente che ha ricevuto la richiesta comunica all'autorità competente richiedente se accetta la richiesta di effettuare l'ispezione. Se accetta la richiesta, essa è l'autorità competente responsabile di effettuare le ispezioni a norma della presente sezione.

8. Ai fini del paragrafo 6, e se la richiesta è accettata, l'autorità competente richiedente presenta tempestivamente le informazioni pertinenti necessarie per effettuare l'ispezione all'autorità competente dello Stato membro che ha accettato la richiesta.

Articolo 193

Principi applicabili alla sorveglianza e alle ispezioni

1. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 per integrare la presente direttiva stabilendo i principi applicabili:

a) al sistema di sorveglianza di cui all'articolo 191, paragrafo 1;

b) alle ispezioni congiunte di cui all'articolo 192, paragrafo 1;

c) allo scambio di informazioni e alla cooperazione nel coordinamento delle ispezioni nel contesto del sistema di sorveglianza tra gli Stati membri e l'Agenzia di cui all'articolo 191, paragrafo 2;

d) alle autorità di regolamentazione fidate non appartenenti all'Unione di cui all'articolo 191, paragrafo 4, lettera a); e

e) allo scambio di informazioni e alla cooperazione in materia di fabbricazione decentrata tra le autorità competenti degli Stati membri che effettuano la sorveglianza del sito centrale e l'autorità competente dello Stato membro che effettua la sorveglianza in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio o l'Agenzia, a seconda dei casi, di cui all'articolo 152, paragrafo 11.

2. Gli Stati membri, in cooperazione con l'Agenzia, definiscono la forma e il contenuto dell'autorizzazione alla fabbricazione di cui all'articolo 146, paragrafo 1, dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 166, paragrafo 1, della relazione di cui all'articolo 191, paragrafo 9, del certificato di conformità alle buone prassi di fabbricazione e del certificato di conformità alle buone prassi di distribuzione di cui all'articolo 191, paragrafo 13, nonché della dichiarazione di non conformità di cui all'articolo 191, paragrafo 14.

SEZIONE 2

CONTROLLI

Articolo 194

Controlli sui medicinali

Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione per un medicinale, forniscano all'autorità competente dello Stato membro prove dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati conformemente ai metodi di cui all'allegato II sul medicinale o sui componenti, nonché dei controlli effettuati in una fase intermedia del processo di fabbricazione.

Articolo 195

Presentazione di resoconti di controllo per i medicinali immunologici e per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano

Per l'applicazione dell'articolo 194, gli Stati membri possono esigere che i fabbricanti di medicinali immunologici e di medicinali derivati dal sangue o plasma umano presentino a un'autorità competente degli Stati membri una copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 157.

Articolo 196

Controllo dei lotti di medicinali specifici da parte degli Stati membri

1. Qualora lo ritenga necessario nell'interesse della salute pubblica, uno Stato membro può esigere la presentazione di campioni di ciascun lotto del medicinale e, ove richiesto, del prodotto sfuso, per l'esame di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro, prima dell'immissione in circolazione, da parte dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali seguenti:

   a) vaccini vivi;

   b) medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei lattanti o di altri gruppi a rischio;

   c) medicinali immunologici utilizzati in programmi di sanità pubblica di immunizzazione;

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

Tuttavia, qualora un altro Stato membro abbia già esaminato il lotto del medicinale e l'abbia dichiarato conforme alle specifiche approvate, lo Stato membro di cui al primo comma non richiede al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale di sottoporre campioni di tale lotto. In tal caso, lo Stato membro di cui al primo comma riconosce la dichiarazione di conformità rilasciata da tale altro Stato membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in consultazione con il laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, compie sforzi ragionevoli per sottoporre campioni all'esame di cui al primo comma all'inizio dei propri controlli. Gli Stati membri garantiscono che detto esame sia ultimato entro 30 giorni dal ricevimento dei campioni e della documentazione dei controlli effettuati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in conformità dell'articolo 194. Tale termine è esteso a 60 giorni se necessario per completare l'esame.

2. Nell'interesse della salute pubblica e nel rispetto della legislazione nazionale di uno Stato membro, le autorità competenti dello Stato membro in questione possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga all'esame di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro, prima dell'immissione in circolazione, campioni di ciascun lotto del medicinale e, ove richiesto, del prodotto sfuso, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro abbiano già esaminato il lotto in questione e l'abbiano dichiarato conforme alle specifiche approvate, nel cui caso, la dichiarazione di conformità rilasciata da tale altro Stato membro è riconosciuta.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in consultazione con il laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, compie sforzi ragionevoli per sottoporre campioni all'esame di cui al primo comma all'inizio dei propri controlli. Gli Stati membri provvedono affinché detto esame sia ultimato entro 30 giorni dal ricevimento dei campioni e della documentazione dei controlli effettuati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in conformità dell'articolo 194. Tale termine è esteso a 60 giorni se necessario per completare l'esame.

Articolo 197

Processi per la preparazione dei medicinali derivati da sostanze di origine umana

1. Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti necessari affinché i processi di fabbricazione e di purificazione adottati nella preparazione dei medicinali derivati da sostanze di origine umana siano, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, opportunamente convalidati e consentano di ottenere costantemente lotti omogenei nonché di garantire l'assenza di contaminanti virali specifici o di altri agenti avventizi.

2. Ai fini del paragrafo 1, i fabbricanti notificano alle autorità competenti degli Stati membri i metodi seguiti per ridurre o eliminare i virus patogeni o altri agenti avventizi suscettibili di essere trasmessi dai medicinali derivati da SoHO. Nel corso dell'esame della domanda di cui all'articolo 32 o ad avvenuto rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti dello Stato membro possono sottoporre al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato campioni del medicinale e del prodotto sfuso, ove richiesto.

Capo XV

Restrizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Articolo 198

Sospensione, revoca o variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

1. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, sospendono, revocano o variano un'autorizzazione all'immissione in commercio allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo, privo di efficacia terapeutica, che il rapporto beneficio/rischio non sia favorevole oche il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'efficacia terapeutica è considerata assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici.

2. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, possono sospendere, revocare o variare un'autorizzazione all'immissione in commercio qualora il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia individuato un grave rischio per l'ambiente o la salute pubblica e non lo abbia affrontato in modo sufficiente.

3. Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, revocata o oggetto di variazione anche qualora le informazioni e i documenti presenti nella domanda a norma dell'articolo 7 e degli articoli da 10 a 15 o degli allegati da I a V siano errate o non siano state modificate a norma dell'articolo 92, o quando non sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 47, 48 e 89 della presente direttiva o agli articoli 19, 20 e 21 del regolamento (UE) 2026/…[+] o non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 194.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

4. Il paragrafo 3 si applica anche qualora la fabbricazione del medicinale non sia conforme alle informazioni fornite ai sensi dell'allegato I o i controlli non siano effettuati secondo i metodi di controllo previsti all'allegato II.

5. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni quando sia venuta meno l'osservanza di una qualsiasi delle prescrizioni previste dall'articolo 147.

Articolo 199

Divieto di fornitura o ritiro di un medicinale dal mercato

1. Fatte salve le misure di cui all'articolo 198, le autorità competenti degli Stati membri e, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, adottano tutte le opportune disposizioni affinché la fornitura del medicinale sia vietata e tale medicinale sia ritirato dal mercato, allorché si ritenga che sussista una delle seguenti circostanze:

   a) il medicinale è nocivo;

   b) il medicinale è privo di efficacia terapeutica;

   c) il rapporto beneficio/rischio non è favorevole;

   d) la composizione qualitativa e quantitativa del medicinale non corrisponde a quanto dichiarato;

e) non sono stati effettuati i controlli richiesti a norma dell'articolo 194;

f) non è stata rispettata un'altra prescrizione o un altro obbligo inerente al rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione per il medicinale; o

g) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha individuato un grave rischio per l'ambiente o per la salute pubblica derivante dal rilascio del medicinale nell'ambiente e non lo ha affrontato in misura sufficiente.

2. Le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, possono limitare il divieto di vendita o il ritiro dal mercato unicamente ai lotti oggetto di contestazione.

3. Per un medicinale la cui fornitura è stata vietata o che è stato ritirato dal mercato a norma dei paragrafi 1 e 2, le autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, la Commissione, possono, in circostanze eccezionali e per un periodo transitorio, consentire la fornitura del medicinale a pazienti già in cura con lo stesso.

Articolo 200

Medicinali sospettati di essere falsificati e medicinali sospettati di presentare difetti di qualità

1. Gli Stati membri dispongono di un sistema inteso a impedire che i medicinali sospettati di essere pericolosi per la salute raggiungano i pazienti.

2. Il sistema di cui al paragrafo 1 comprende il ricevimento e la gestione delle segnalazioni di medicinali sospettati di essere falsificati e di medicinali sospettati di presentare difetti di qualità. Il sistema comprende anche i richiami di medicinali a opera dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e i ritiri di medicinali dal mercato disposti dalle autorità competenti degli Stati membri o, nel caso di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, dalla Commissione, presso tutti i soggetti della catena di approvvigionamento sia durante sia al di fuori del normale orario di lavoro. Il sistema rende inoltre possibile, se necessario con l'assistenza di operatori sanitari, il richiamo dei medicinali dai pazienti che hanno ricevuto tali prodotti.

3. Se si sospetta che il medicinale in questione rappresenti un grave rischio per la salute pubblica, l'autorità competente dello Stato membro in cui tale prodotto è stato identificato per la prima volta trasmette senza indebito ritardo una notifica di allerta rapida a tutti gli Stati membri e a tutti i soggetti della catena di approvvigionamento nello Stato membro stesso. Qualora si ritenga che il medicinale in questione abbia già raggiunto i pazienti, entro 24 ore sono diramati d'urgenza comunicati pubblici per procedere al richiamo di tali medicinali dai pazienti. Tali comunicati contengono informazioni sufficienti sul difetto di qualità o sulla falsificazione sospettati e sui rischi connessi.

Articolo 201

Sospensione o revoca di un'autorizzazione alla fabbricazione o delle importazioni da paesi terzi

Oltre alle misure previste dall'articolo 199, le autorità competenti dello Stato membro possono sia sospendere la fabbricazione di medicinali o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione alla fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per tutte le preparazioni in caso di inosservanza degli articoli 148, 151, 157 e 194.

Articolo 202

Rifiuto, sospensione o revoca entro i limiti della direttiva

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale può essere rifiutata, sospesa o revocata solamente per i motivi previsti nella presente direttiva.

2. Le decisioni di sospensione della fabbricazione, o delle importazioni di medicinali provenienti da paesi terzi, di divieto di fornitura o di ritiro dal mercato di un medicinale possono essere prese solamente per i motivi previsti all'articolo 198, paragrafo 5, e agli articoli 199 e 201.

Capo XVI
Disposizioni generali

Articolo 203

Autorità competenti degli Stati membri

1. Gli Stati membri designano le autorità competenti responsabili dell'attuazione dei compiti di cui alla presente direttiva.

2. Gli Stati membri provvedono affinché siano disponibili risorse finanziarie adeguate per fornire alle autorità competenti il personale e le altre risorse necessarie per svolgere le attività richieste dalla presente direttiva e dal regolamento (UE) 2026/…[+].

3. Le autorità competenti degli Stati membri cooperano tra loro, con l'Agenzia e con la Commissione nello svolgimento dei loro compiti a norma della presente direttiva e del regolamento (UE) 2026/…[+] al fine di garantirne la corretta applicazione e la dovuta attuazione. Le autorità competenti degli Stati membri si comunicano reciprocamente tutte le informazioni pertinenti entro un termine ragionevole.

4. Le autorità competenti degli Stati membri possono trattare i dati sanitari personali provenienti da sperimentazioni cliniche e altre fonti, compresi i dati del mondo reale, a sostegno dei propri compiti di salute pubblica e, in particolare, della valutazione e del monitoraggio dei medicinali, al fine di migliorare la solidità della valutazione scientifica o verificare le dichiarazioni del richiedente o del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

Il trattamento di dati personali a norma della presente direttiva è soggetto al regolamento (UE) 2016/679 e al regolamento (UE) 2018/1725.

Articolo 204

Cooperazione con altre autorità

1. Nell'attuare la presente direttiva, gli Stati membri provvedono affinché le loro autorità competenti consultino l'Agenzia e le autorità competenti istituite a norma del regolamento (UE) 2024/1938 quando sorgono questioni riguardo allo status normativo di un medicinale in relazione al legame di quest'ultimo con le sostanze di origine umana di cui a tale regolamento.

2. Nell'attuare la presente direttiva, gli Stati membri adottano le misure necessarie a garantire la cooperazione tra le autorità competenti responsabili in materia di medicinali e le autorità doganali.

3. Al fine di migliorare la certezza normativa e la cooperazione intersettoriale, gli Stati membri e l'Agenzia possono chiedere alla Commissione, se ritenuto necessario, di organizzare riunioni congiunte tra l'Agenzia e gli organismi consultivi e di regolamentazione pertinenti istituiti nel quadro di altri atti giuridici dell'Unione per valutare, ai fini della presente direttiva, le tendenze e le questioni emergenti riguardo allo status normativo dei prodotti o delle sostanze e per trovare un accordo su principi comuni in materia di status normativo. Le sintesi e le conclusioni di tali riunioni congiunte sono messe a disposizione del pubblico, compresi i pareri e le conclusioni di ciascuno dei rispettivi organismi. La Commissione può inoltre organizzare tali riunioni congiunte di propria iniziativa.

Articolo 205

Scambio di informazioni tra gli Stati membri sulle autorizzazioni alla fabbricazione o alla distribuzione all'ingrosso di medicinali

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate affinché le autorità competenti degli Stati membri interessati si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate per garantire l'osservanza delle prescrizioni previste per le autorizzazioni di cui agli articoli 146 e 166, per i certificati di cui all'articolo 191, paragrafo 13, o per le autorizzazioni all'immissione in commercio.

2. Su richiesta motivata, gli Stati membri inviano la relazione prevista dall'articolo 191, paragrafo 9, per via elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'Agenzia.

3. Le conclusioni raggiunte a norma dell'articolo 191, paragrafo 13 o 14, sono valide in tutta l'Unione.

4. In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di salute pubblica uno Stato membro non può accettare le conclusioni di un'ispezione di cui all'articolo 191, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'Agenzia. L'Agenzia informa gli Stati membri interessati.

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

Articolo 206

Informazioni sul divieto di fornitura o su altri provvedimenti relativi a un'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Ogni Stato membro adotta tutte le misure appropriate affinché le decisioni di rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di ritiro di una decisione di rifiuto o di revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio, di divieto di fornitura, di ritiro di un prodotto dal mercato e le relative motivazioni siano portate a conoscenza dell'Agenzia senza indebito ritardo.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica senza indebito ritardo all'autorità competente dello Stato membro qualsiasi sua azione che intraprende per sospendere la commercializzazione di un medicinale, ritirare un medicinale dal mercato, chiedere il ritiro di un'autorizzazione all'immissione in commercio o non chiederne il rinnovo, unitamente alle motivazioni di tale azione.

   Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dichiara qualora l'azione di cui al primo comma del presente paragrafo si fondi su uno dei motivi di cui all'articolo 198 o all'articolo 199, paragrafo 1, e precisa i motivi di tale azione.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua altresì la notificazione di cui al paragrafo 2 del presente articolo nei casi in cui l'azione è intrapresa in un paese terzo ed è fondata su uno dei motivi di cui all'articolo 198 o all'articolo 199, paragrafo 1.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica altresì all'Agenzia qualora l'azione di cui al paragrafo 2 o 3 del presente articolo si fondi su uno dei motivi di cui all'articolo 198 o all'articolo 199, paragrafo 1.

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettua le notificazioni di cui al presente articolo per via elettronica e nei formati messi a disposizione dall'Agenzia. L'Agenzia consulta gli Stati membri al momento di elaborare i formati.

6. L'Agenzia trasmette senza indebito ritardo le notifiche ricevute in conformità del paragrafo 4 a tutti gli Stati membri.

7. Gli Stati membri provvedono affinché siano comunicate senza indebito ritardo all'Organizzazione mondiale della sanità informazioni adeguate in merito alle azioni di cui ai paragrafi 1 e 2 che potrebbero incidere sulla tutela della salute pubblica in paesi terzi, e ne sia inoltrata copia all'Agenzia.

8. Ogni anno l'Agenzia pubblica un elenco dei medicinali per i quali sono state rifiutate, revocate o sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione, o che sono stati ritirati dal mercato, o la cui fornitura è stata vietata, specificando i motivi di tali provvedimenti.

Articolo 207

Notificazione delle decisioni

1. Qualsiasi decisione prevista dalla presente direttiva e adottata dall'autorità competente di uno Stato membro è motivata in modo preciso.

2. Le decisioni in questione sono notificate alle parti interessate con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

3. Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono messe a disposizione del pubblico.

Articolo 208

Autorizzazione di un medicinale per motivi di salute pubblica

1. In assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio o di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio pendente per un medicinale autorizzato in un altro Stato membro ai sensi del capo III, uno Stato membro può, ove giustificato sulla base di validi motivi di salute pubblica, ad esempio la necessità di garantire l'accesso, la disponibilità o la sicurezza dell'approvvigionamento di tale medicinale, autorizzare l'immissione in commercio di tale medicinale.

2. Se uno Stato membro si avvale della possibilità di cui al paragrafo 1, esso adotta le misure necessarie per assicurare che le prescrizioni della presente direttiva, in particolare quelle previste nei capi IV, VI, IX, XIII e XIV, e all'articolo 209 siano rispettate. Gli Stati membri possono decidere di esentare i medicinali autorizzati a norma del paragrafo 1 dalle prescrizioni di cui all'articolo 77, paragrafi 1 e 2.

3. Prima di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui al paragrafo 1, uno Stato membro:

   a) notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro in cui il medicinale interessato è autorizzato la proposta di rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del presente articolo per quanto riguarda il medicinale in questione;

b) può chiedere all'autorità competente dello Stato membro di cui alla lettera a) di fornire una copia della relazione di valutazione di cui all'articolo 46, paragrafo 3, e dell'autorizzazione all'immissione in commercio in vigore per quanto riguarda il medicinale in questione. In caso di richiesta in tal senso, l'autorità competente di detto Stato membro fornisce, entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta, una copia della relazione di valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione.

4. La Commissione istituisce un registro, disponibile al pubblico, dei medicinali autorizzati ai sensi del paragrafo 1. Gli Stati membri notificano alla Commissione se un medicinale è autorizzato o ha cessato di esserlo ai sensi del paragrafo 1, includendo il nome o la ragione sociale e l'indirizzo permanente del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

La Commissione modifica di conseguenza il registro dei medicinali di cui al primo comma e lo rende disponibile nel suo sito web.

Articolo 209

Sanzioni

1. Gli Stati membri stabiliscono le norme relative alle sanzioni applicabili in caso di violazione delle disposizioni nazionali adottate a norma della presente direttiva e adottano tutte le misure necessarie per assicurarne l'applicazione. Le sanzioni devono essere effettive, proporzionate e dissuasive. Gli Stati membri notificano tali norme e misure alla Commissione, senza ritardo, e provvedono poi a dare immediata notifica delle eventuali modifiche successive.

Le sanzioni non sono inferiori a quelle applicabili alle violazioni del diritto nazionale aventi analoga natura e importanza.

2. Le norme di cui al paragrafo 1, primo comma, si applicano, in particolare, ai casi seguenti:

a) fabbricazione, distribuzione, brokeraggio, importazione ed esportazione di medicinali falsificati, nonché vendita a distanza al pubblico di medicinali falsificati;

b) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sulla fabbricazione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive;

c) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva sull'uso di eccipienti;

d) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di farmacovigilanza;

e) inosservanza delle disposizioni della presente direttiva in materia di pubblicità.

3. Se del caso, le sanzioni tengono conto del rischio per la salute pubblica rappresentato dalla falsificazione di medicinali.

Articolo 210

Raccolta e gestione di medicinali inutilizzati o scaduti

Gli Stati membri provvedono affinché sia disponibile un idoneo e accessibile sistema di raccolta per i medicinali inutilizzati o scaduti e affinché i medicinali raccolti siano gestiti correttamente in conformità del diritto ambientale dell'Unione e nazionale applicabile, tenendo conto delle migliori tecniche disponibili.

Articolo 211

Ridispensazione al pubblico dei medicinali inutilizzati

1. Un medicinale raccolto conformemente all'articolo 210 non può essere ridispensato ai pazienti.

2. In deroga al paragrafo 1, gli Stati membri possono consentire che specifici medicinali inutilizzati soggetti a prescrizione medica e già dispensati ai pazienti siano raccolti e ridispensati da una farmacia ai pazienti serviti da tale farmacia se sono soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

   a) il medicinale è raccolto e ridispensato dalla stessa farmacia che lo ha inizialmente dispensato;

   b) la farmacia è autorizzata, su sua richiesta, dall'autorità competente dello Stato membro a ridispensare i medicinali;

c) la raccolta del medicinale inutilizzato non arreca pregiudizio al paziente al quale è stato inizialmente dispensato;

d) il medicinale raccolto non è già stato oggetto di ridispensazione;

e) il medicinale è stato inizialmente dispensato al fine di essere potenzialmente ridispensato e la farmacia ha applicato le garanzie necessarie per far sì che tale medicinale non sia manomesso e che le sue condizioni di conservazione e di trasporto siano rispettate;

f) il medicinale ridispensato è destinato a essere utilizzato da un singolo paziente, identificato con il nome;

g) dopo essere stato informato dalla farmacia dell'utilizzo di un medicinale ridispensato e delle norme in materia di ridispensazione stabilite dal diritto nazionale applicabile conformemente al presente articolo, il paziente di cui alla lettera f) ha dato il proprio consenso esplicito per iscritto a che gli sia fornito il medicinale ridispensato.

3. Gli Stati membri provvedono affinché una farmacia, prima di ridispensare medicinali ai pazienti conformemente al paragrafo 2:

a) verifichi che il medicinale in questione non sia un medicinale falsificato;

b) verifichi che la data di scadenza del medicinale non sia stata superata e che il medicinale sia stato conservato e trasportato nelle condizioni appropriate;

c) registri la denominazione e il numero di lotto del medicinale, il nome del paziente da cui il medicinale è stato raccolto e il nome del paziente che lo ha ricevuto, a fini di richiamo, indagini e sorveglianza.

4. Gli Stati membri possono stabilire ulteriori condizioni restrittive in base alle quali i medicinali possono essere ridispensati ai pazienti nel loro territorio.

5. Gli Stati membri provvedono affinché la raccolta e la ridispensazione dei medicinali non siano utilizzate per ottenere vantaggi economici e che i medicinali ridispensati non entrino nella catena di approvvigionamento.

6. Gli Stati membri stabiliscono norme in materia di responsabilità per i potenziali danni derivanti dall'uso dei medicinali ridispensati qualora tali danni derivino dalla mancata verifica dell'adeguatezza delle condizioni di conservazione o trasporto tra la dispensazione iniziale e il ritorno del medicinale in farmacia, o dalla mancata verifica che il prodotto ridispensato non sia stato falsificato.

7. Le informazioni sulle caratteristiche di sicurezza contenute nel sistema di archivi di cui all'articolo 70, paragrafo 2, lettera e), non sono modificate al momento della raccolta o della ridispensazione di un medicinale.

8. Il presente articolo non si applica ai medicinali messi in vendita a distanza.

9. Gli Stati membri notificano alla Commissione le norme nazionali che attuano nell'ambito di applicazione del presente articolo. In particolare, gli Stati membri notificano:

a) i tipi di medicinali per cui è consentita la ridispensazione conformemente al presente articolo;

b) le categorie di farmacie che hanno il diritto di ridispensare i medicinali;

c) le misure di sicurezza supplementari e le ulteriori condizioni restrittive introdotte conformemente al paragrafo 2, lettera e), e al paragrafo 4.

Articolo 212

Dichiarazione di interessi

1. Al fine di assicurare l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri provvedono affinché il personale della propria autorità competente responsabile del rilascio delle autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti che intervengono nell'autorizzazione e nella sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o di altro tipo diretto o indiretto nell'industria farmaceutica che possa incidere sulla loro imparzialità e indipendenza.

Il personale dell'autorità competente responsabile del rilascio delle autorizzazioni nonché i relatori e gli esperti che intervengono nell'autorizzazione e nella sorveglianza dei medicinali compilano ogni anno una dichiarazione dei loro interessi finanziari e aggiornano tale dichiarazione ogniqualvolta necessario.

2. Gli Stati membri provvedono inoltre affinché le proprie autorità competenti rendano disponibile al pubblico il proprio regolamento interno e quello dei comitati incaricati delle autorizzazioni dei medicinali, gli ordini del giorno e i verbali delle riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate, compresi i pareri della minoranza.

Capo XVII
Disposizioni specifiche relative al Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord

Articolo 213

Disposizioni pertinenti per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord

1. In deroga all'articolo 58, paragrafo 7, le autorizzazioni all'immissione in commercio possono essere rilasciate dalle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord:

   a) a richiedenti un'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord;

   b) ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, secondo la procedura di mutuo riconoscimento o la procedura decentrata di cui al capo III, sezioni 3 e 4.

Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono prorogare le autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate prima del 20 aprile 2022 ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio stabiliti in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord.

2. In deroga all'articolo 32, paragrafi 7 e 8, all'articolo 36, paragrafo 1, e all'articolo 38, paragrafo 1, se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata in uno o più Stati membri e nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, o se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è presentata nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord per un medicinale che è già stato esaminato o autorizzato in uno Stato membro, la domanda concernente il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non deve essere presentata conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

   a) l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord è rilasciata dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al diritto dell'Unione e tale conformità con il diritto dell'Unione è garantita durante il periodo di validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

   b) i medicinali autorizzati dall'autorità competente per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord sono messi a disposizione dei pazienti o dei consumatori finali solo nel territorio dell'Irlanda del Nord e non sono resi disponibili in alcuno Stato membro.

3. L'articolo 54, paragrafo 1, lettera e), non si applica nel Regno Unito e al Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord.

4. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale per il quale è stata già rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al capo III, sezioni 3 e 4, prima del 20 aprile 2022 è autorizzato a ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord dalla procedura di mutuo riconoscimento o dalla procedura decentrata e a presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per tale medicinale alle autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord conformemente al paragrafo 2.

5. Per quanto riguarda le prove di controllo di qualità di cui all'articolo 9 effettuate in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord concernenti medicinali inclusi nell'elenco di cui al paragrafo 10 del presente articolo, diversi da quelli autorizzati dalla Commissione, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possono ritenere che sussista un caso giustificato ai sensi dell'articolo 9, lettera b), senza effettuare una valutazione caso per caso, a condizione che:

   a) ciascun lotto dei medicinali in questione sia rilasciato da una persona qualificata in un sito dell'Unione o dell'Irlanda del Nord o da una persona qualificata in un sito in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 157;

b) lo stabilimento indicato dal terzo che conduce le prove di controllo di qualità sia sottoposto alla sorveglianza dell'autorità competente del Regno Unito, anche mediante l'esecuzione di controlli in loco;

c) laddove il rilascio dei lotti sia effettuato da una persona qualificata che risiede e svolge la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dichiari di non disporre di una persona qualificata che risiedeva e svolgeva la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

6. In deroga all'articolo 146, paragrafo 1, le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord autorizzano l'importazione di medicinali da parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da parte di titolari di un'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di cui all'articolo 166, paragrafo 1, che non sono in possesso di una pertinente autorizzazione alla fabbricazione, a condizione che siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

a) i medicinali sono stati sottoposti alle prove di controllo di qualità nell'Unione, come previsto dall'articolo 157, paragrafo 3, oppure in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord conformemente all'articolo 9, lettera b);

b) il rilascio di lotti di medicinali è stato effettuato da una persona qualificata nell'Unione conformemente all'articolo 157, paragrafo 1, oppure, per i medicinali autorizzati dal Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord che applica requisiti di qualità equivalenti a quelli previsti dall'articolo 157, paragrafo 1;

c) l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in questione è stata rilasciata, conformemente al diritto dell'Unione, dall'autorità competente di uno Stato membro o dalla Commissione o, per quanto riguarda i medicinali immessi in commercio nell'Irlanda del Nord, dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;

d) i medicinali sono esclusivamente messi a disposizione dei pazienti o dei consumatori finali nell'Irlanda del Nord.

7. Per i lotti di medicinali che sono esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord da uno Stato membro e successivamente importati nell'Irlanda del Nord, i controlli all'importazione di cui all'articolo 157, paragrafo 1, primo e secondo comma, non sono richiesti a condizione che tali lotti siano stati sottoposti ai controlli in questione in uno Stato membro prima di essere esportati in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord e a condizione che siano accompagnati dai resoconti di controllo di cui all'articolo 157, paragrafo 1, terzo comma.

8. Qualora l'autorizzazione alla fabbricazione sia rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 155 può risiedere e svolgere la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione dispone già di una persona qualificata che risiedeva e svolgeva la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

9. In deroga all'articolo 102, paragrafo 5, se l'autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata dall'autorità competente del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, la persona qualificata di cui all'articolo 102, paragrafo 4, lettera a), può risiedere e svolgere la propria attività in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord. Il presente paragrafo non si applica se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone già di una persona qualificata che risiedeva e svolgeva la propria attività nell'Unione al 20 aprile 2022.

10. Le autorità competenti del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord pubblicano sul proprio sito web un elenco dei medicinali ai quali hanno applicato o intendono applicare le deroghe di cui al presente articolo e garantiscono che l'elenco sia aggiornato almeno su base semestrale e gestito in modo indipendente.

Articolo 214

Funzioni normative svolte nel Regno Unito

1. La Commissione monitora continuamente gli sviluppi nel Regno Unito che potrebbero incidere sul livello di protezione concernente le funzioni normative di cui all'articolo 102, paragrafo 4, all'articolo 155, paragrafo 3, all'articolo 213, paragrafi 6 e 7, svolte in parti del Regno Unito diverse dall'Irlanda del Nord tenendo conto, in particolare, degli elementi seguenti:

   a) le norme che disciplinano il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il rilascio delle autorizzazioni alla fabbricazione, gli obblighi del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, le persone qualificate e i relativi obblighi, le prove di controllo di qualità, il rilascio dei lotti e la farmacovigilanza come stabilito nel diritto del Regno Unito;

   b) se le autorità competenti del Regno Unito garantiscono l'effettiva esecuzione nel loro territorio delle norme di cui alla lettera a), mediante, tra l'altro, ispezioni e audit nei confronti dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dei titolari dell'autorizzazione alla fabbricazione e dei distributori all'ingrosso situati nei loro territori e controlli in loco presso i loro locali per quanto riguarda l'esercizio delle funzioni normative di cui alla lettera a).

2. Se la Commissione ritiene che il livello di tutela della salute pubblica garantito dal Regno Unito mediante le norme che disciplinano la produzione, la distribuzione e l'utilizzo dei medicinali e l'effettiva applicazione di tali norme non sia più sostanzialmente equivalente a quello garantito all'interno dell'Unione o se la Commissione non dispone di informazioni sufficienti tali da consentirle di stabilire se un livello di tutela della salute pubblica sostanzialmente equivalente sia garantito dal Regno Unito, la Commissione informa il Regno Unito tramite una notifica scritta di tale constatazione e delle relative ragioni dettagliate.

   Per un periodo di sei mesi a decorrere dalla notifica scritta effettuata a norma del primo comma, la Commissione avvia consultazioni con il Regno Unito al fine di porre rimedio alla situazione che ha dato origine a tale notifica scritta. In casi giustificati la Commissione può prorogare tale periodo di tre mesi.

3. Se non si è posto rimedio alla situazione che ha dato origine alla notifica scritta effettuata a norma del paragrafo 2, primo comma, entro il termine di cui al paragrafo 2, secondo comma, alla Commissione è conferito il potere di adottare un atto delegato che modifichi o integri le disposizioni, tra quelle di cui al paragrafo 1, la cui applicazione è sospesa.

4. Qualora sia stato adottato un atto delegato a norma del paragrafo 3, le disposizioni di cui alla frase introduttiva del paragrafo 1 specificate nell'atto delegato cessano di applicarsi il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato.

5. Qualora sia stato posto rimedio alla situazione che ha dato origine all'adozione dell'atto delegato a norma del paragrafo 3, la Commissione adotta un atto delegato che specifica le disposizioni sospese che si applicano nuovamente. In tal caso, le disposizioni specificate nell'atto delegato adottato a norma del presente paragrafo si applicano nuovamente il primo giorno del mese successivo all'entrata in vigore dell'atto delegato adottato a norma del presente paragrafo.

Articolo 215

Deroghe per i medicinali immessi in commercio in Irlanda del Nord

Le deroghe di cui all'articolo 213, paragrafi 2, 6, 7 e 8, non pregiudicano gli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali immessi in commercio in Irlanda del Nord stabiliti dalla presente direttiva.

Capo XVIII
Disposizioni finali

Articolo 216

Modifica degli allegati

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 218 riguardo alla modifica degli allegati da I e VI allo scopo di adeguarli al progresso scientifico e tecnico o riguardo alla modifica dell'articolo 23 per quanto concerne le prescrizioni per le valutazioni del rischio ambientale di cui ai paragrafi 2, 3, 4 e 6 di tale articolo.

Articolo 217

Comitato permanente per i medicinali per uso umano

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano. Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

3. Se il parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano deve essere ottenuto tramite procedura scritta ed è fatto riferimento al presente paragrafo, tale procedura si conclude senza esito solo qualora, entro il termine per la presentazione del parere, il presidente del comitato lo decida.

4. Il regolamento interno del comitato permanente per i medicinali per uso umano è reso disponibile al pubblico.

5. Il comitato permanente per i medicinali per uso umano provvede affinché il suo regolamento interno sia adattato alla necessità di mettere rapidamente i medicinali a disposizione dei pazienti e tenga conto dei compiti assegnati a detto comitato ai sensi del capo III e della procedura di cui all'articolo 45.

Articolo 218

Esercizio della delega

1. Il potere di adottare atti delegati è conferito alla Commissione alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 5, paragrafo 2, all'articolo 25, paragrafo 5, all'articolo 26, paragrafo 9, all'articolo 27, paragrafi 3 e 4, all'articolo 31, paragrafi 2 e 3, all'articolo 68, paragrafo 2, all'articolo 70, paragrafo 2, all'articolo 90, all'articolo 94, paragrafo 4, all'articolo 130, paragrafo 3, all'articolo 154, paragrafo 3, all'articolo 157, paragrafo 4, agli articoli 163 e 164, all'articolo 193, paragrafo 1, e all'articolo 216 è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dal … [data di entrata in vigore della presente direttiva]. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi nove mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga al più tardi tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.

   Il potere di adottare atti delegati di cui all'articolo 214, paragrafi 3 e 5, è conferito alla Commissione per un periodo indeterminato a decorrere dal … [data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La delega di potere di cui all'articolo 5, paragrafo 2, all'articolo 25, paragrafo 5, all'articolo 26, paragrafo 9, all'articolo 27, paragrafi 3 e 4, all'articolo 31, paragrafi 2 e 3, all'articolo 68, paragrafo 2, all'articolo 70, paragrafo 2, all'articolo 90, all'articolo 94, paragrafo 4, all'articolo 130, paragrafo 3, all'articolo 154, paragrafo 3, all'articolo 157, paragrafo 4, agli articoli 163 e 164, all'articolo 193, paragrafo 1, all'articolo 214, paragrafi 3 e 5, e all'articolo 216 può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno successivo alla pubblicazione della decisione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Prima dell'adozione dell'atto delegato la Commissione consulta gli esperti designati da ciascuno Stato membro nel rispetto dei principi stabiliti nell'accordo interistituzionale "Legiferare meglio" del 13 aprile 2016.

5. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

6. L'atto delegato adottato ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 2, dell'articolo 25, paragrafo 5, dell'articolo 26, paragrafo 9, dell'articolo 27, paragrafi 3 e 4, dell'articolo 31, paragrafi 2 e 3, dell'articolo 68, paragrafo 2, dell'articolo 70, paragrafo 2, dell'articolo 90, dell'articolo 94, paragrafo 4, dell'articolo 130, paragrafo 3, dell'articolo 154, paragrafo 3, dell'articolo 157, paragrafo 4, degli articoli 163 e 164, dell'articolo 193, paragrafo 1, dell'articolo 214, paragrafi 3 e 5, o dell'articolo 216 entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

Articolo 219

Relazione

1. Entro il … [12 anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione della presente direttiva, comprensiva di una valutazione del conseguimento dei suoi obiettivi e delle risorse necessarie per attuarla. Tale relazione valuta, in particolare, gli elementi seguenti:

   a) il quadro riveduto dei periodi di protezione normativa;

   b) le disposizioni volte a facilitare l'accesso ai medicinali di cui all'articolo 59;

   c) l'adeguatezza del quadro dei medicinali omeopatici;

   d) l'applicazione dei quadri adattati a norma dell'articolo 31.

   La relazione si basa, tra l'altro, sulle informazioni fornite dagli Stati membri.

   Qualora uno Stato membro abbia applicato l'articolo 59, le informazioni fornite alla Commissione comprendono una valutazione volta a stabilire se le norme di cui a tale articolo garantiscano la disponibilità tempestiva e la fornitura continua di quantità sufficienti del medicinale in questione in tale Stato membro.

2. Entro il … [12 anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione del capo VI. La relazione si basa, tra l'altro, sulle informazioni fornite dagli Stati membri e dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e comprende una valutazione volta a stabilire se il livello di digitalizzazione di cui a tale capo rimane adeguato. La Commissione presenta, se del caso, proposte legislative basate su tale valutazione al fine di modificare la presente direttiva o formulare ulteriori proposte, anche per quanto riguarda l'obbligo di fornire la scheda di sensibilizzazione solo in formato elettronico.

3. Entro il … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], la Commissione presenta al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione dell'articolo 23 e sull'impatto della VRA dei medicinali sulla protezione della salute umana e dell'ambiente. La relazione si basa, tra l'altro, sulle informazioni fornite dall'Agenzia, dalle autorità competenti degli Stati membri e dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Essa comprende una valutazione volta a stabilire se le norme di cui all'articolo 23 contribuiscano adeguatamente all'attenuazione dei rischi per l'ambiente e la salute pubblica. Nell'effettuare la valutazione, la Commissione tiene conto degli obblighi esistenti in materia di protezione dell'ambiente per gli operatori economici già stabiliti dal diritto dell'Unione. La Commissione presenta, se del caso, proposte legislative basate su tale valutazione al fine di modificare la presente direttiva o formulare ulteriori proposte, anche per quanto riguarda l'ampliamento dell'ambito di applicazione della VRA alla fase di fabbricazione per tutti i medicinali.

Articolo 220

Abrogazioni

1. La direttiva 2001/83/CE è abrogata a decorrere dal … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

2. La direttiva 2009/35/CE è abrogata a decorrere dal … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. I riferimenti alle direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE abrogate si intendono fatti alla presente direttiva. I riferimenti alla direttiva 2001/83/CE abrogata si leggono secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato VIII.

Articolo 221

Disposizioni transitorie

1. Le procedure relative alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali presentate a norma dell'articolo 19 della direttiva 2001/83/CE prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al … [il giorno precedente la scadenza dei 24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate conformemente alla direttiva 2001/83/CE.

2. Le procedure avviate sulla base degli articoli 29, 30, 31 e 107 decies della direttiva 2001/83/CE prima del … [18 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e pendenti al … [il giorno precedente la scadenza dei 24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] sono completate, a seconda dei casi, conformemente agli articoli da 32 a 34 o all'articolo 107 duodecies di detta direttiva come applicabile al … [il giorno precedente la scadenza dei 24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

3. La presente direttiva si applica anche ai medicinali autorizzati conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

   La presente direttiva si applica anche alle registrazioni di medicinali omeopatici e di medicinali tradizionali di origine vegetale effettuate conformemente alla direttiva 2001/83/CE prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

4. In deroga al capo VI della presente direttiva, i medicinali immessi in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE prima del …[24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] possono continuare a essere messi a disposizione sul mercato fino al … [sette anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], a condizione che siano conformi alle disposizioni in materia di etichettatura e foglio illustrativo di cui al titolo V della direttiva 2001/83/CE come applicabile al … [il giorno precedente la scadenza dei 24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

5. In deroga all'articolo 84 della presente direttiva, i medicinali di riferimento per i quali la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] sono soggetti alle disposizioni relative ai periodi di protezione dei dati di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE come applicabile al … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

6. In deroga al paragrafo 3 del presente articolo, gli obblighi di comunicazione di cui all'articolo 60 della presente direttiva, non si applicano ai medicinali autorizzati a norma della direttiva 2001/83/CE prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

7. Per i medicinali autorizzati prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] e la cui validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio scade dopo tale data, il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio segue le procedure di cui all'articolo 49.

8. I medicinali immessi in commercio prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] che non soddisfano le prescrizioni della presente direttiva possono essere commercializzati fino a esaurimento delle scorte dei medicinali.

9. L'obbligo di mettere a disposizione il foglio illustrativo in formato elettronico, a norma dell'articolo 66, paragrafo 1, si applica come segue:

a) per i medicinali per i quali la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata dopo il … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], si applica immediatamente, a condizione che siano adottati gli atti di esecuzione di cui all'articolo 66, paragrafo 6;

b) per i medicinali autorizzati prima del … [data di entrata in vigore della presente direttiva] e per i medicinali per i quali la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata prima del … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], si applica a decorrere dal … [cinque anni dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], a meno che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non scelga di conformarsi all'obbligo prima e a condizione che siano adottati gli atti di esecuzione di cui all'articolo 66, paragrafo 6.

10. I medicinali autorizzati prima del … [data di entrata in vigore della presente direttiva] che non soddisfano l'obbligo di mettere a disposizione il foglio illustrativo in formato elettronico, a norma dell'articolo 66, paragrafo 1, possono continuare a essere immessi sul mercato, distribuiti, dispensati, venduti e utilizzati fino a esaurimento delle scorte di tali medicinali.

11. Le autorità competenti di Malta possono mantenere in vigore le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate, prorogate o mantenute conformemente all'articolo 126 quater della direttiva 2001/83/CE, e che sono valide al momento dell'entrata in vigore della presente direttiva, fino al … [cinque anni e sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

Articolo 222

Recepimento

1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva]. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni. Gli Stati membri applicano tali disposizioni a decorrere dal … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva].

2. Tuttavia, gli Stati membri possono applicare l'articolo 59 della presente direttiva a decorrere dal … [12 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva] per quanto riguarda i medicinali autorizzati dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva. Nel caso di un medicinale che ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004 o alla direttiva 2001/83/CE tra il … [data di entrata in vigore della presente direttiva] e il … [24 mesi dalla data di entrata in vigore della presente direttiva], l'articolo 10, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE non si applica nello Stato membro che ha presentato una richiesta a norma dell'articolo 59 della presente direttiva, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha messo a disposizione il medicinale e non lo ha fornito in modo continuativo in tale Stato membro conformemente all'articolo 59 della presente direttiva.

3. Le disposizioni adottate dagli Stati membri contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di tale riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Esse recano altresì l'indicazione che, nelle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative in vigore, i riferimenti alle direttive abrogate dalla presente direttiva si intendono fatti a quest'ultima. Le modalità del riferimento e la formulazione dell'indicazione sono stabilite dagli Stati membri.

4. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni principali di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 223

Entrata in vigore

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Articolo 224

Destinatari

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles,

Per il Parlamento europeo	*Per il Consiglio*
La presidente	*Il presidente*

ALLEGATO I

Informazioni da includere nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio

1) Nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale 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 (VRA) conformemente alle prescrizioni di cui agli articoli 23 e 24;

5) per i medicinali costituiti da o contenenti organismi geneticamente modificati, una VRA che individui e caratterizzi i possibili pericoli per la salute umana, gli animali e l'ambiente. La VRA deve essere effettuata conformemente agli elementi descritti all'articolo 8 del regolamento (UE) 2026/...[+] 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;

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

[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, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj).

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 di cui all'articolo 163 eseguendo audit, conformemente all'articolo 151. La conferma scritta deve contenere un riferimento alla data degli audit e una dichiarazione secondo cui l'esito dello stesso conferma che la fabbricazione è conforme ai principi delle buone prassi di fabbricazione;

12) risultati:

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

   b) delle prove non cliniche (tossicologiche e farmacologiche),

   c) delle sperimentazioni cliniche;

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

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 IX;

   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 sono conformi ai requisiti etici contenuti nel regolamento (UE) n. 536/2014;

17) un riassunto delle caratteristiche del prodotto conforme all'articolo 65, 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 69, nonché un foglio illustrativo conforme all'articolo 67;

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 65 approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 46 e il foglio illustrativo proposto conformemente all'articolo 67 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro conformemente all'articolo 79;

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 della decisione dell'Agenzia relativa alla concessione della qualifica di medicinale orfano di cui all'articolo 66 del regolamento (UE) 2026/...[+] , corredata di una copia delle conclusioni scientifiche pertinenti dell'Agenzia che giustificano la sua decisione;

21) se riguarda un antimicrobico, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio 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) le informazioni sulle modalità con cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende monitorare e segnalare all'autorità competente dello Stato membro o all'Agenzia, a seconda dei casi, la resistenza al medicinale antimicrobico;

iii) le informazioni sulle misure volte a monitorare l'efficacia della stewardship;

b) una descrizione degli obblighi speciali di informazione di cui all'articolo 72;

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

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

22) la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un generatore di radionuclidi, oltre a quanto richiesto agli articoli 7 e 10, deve contenere:

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 sulla parte di 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 di 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 di 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 asserita

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 radio-marcatura

3. Medicinali omeopatici

4. Medicinali di origine vegetale

5. Medicinali orfani

Parte IV: Medicinali per terapie avanzate

1. Introduzione

2. Definizioni

3. Requisiti specifici relativi al modulo 3

3.1. Requisiti specifici per tutti gli ATMP

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

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 dell'articolo 8 e dell'articolo 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito nel presente 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 (*Common Technical Document* – CTD) ("Comunità europea-CTD-presentazione").

2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per l'Unione; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH[1] (Unione 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 di cui al punto 1).

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

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 (segnatamente, centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa, semplificata, bassata su bibliografia o sul consenso. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (*New Chemical Entities* – NCE), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali di origine vegetale, 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 e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali/Agenzia e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dall'Unione, 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 (UE) 2017/1572 e ai principi e agli orientamenti/linee guida in materia di GMP (*Good Manufacturing Practices* – 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 medicinale, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nell'Unione devono essere conformi ai requisiti del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio. Per essere prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dall'Unione – concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nell'Unione – devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni del regolamento (UE) n. 536/2014. 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 alle direttive 2004/9/CE[2] e 2004/10/CE Parlamento europeo e del Consiglio[3] .

10) Gli Stati membri si adoperano affinché tutte i test sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito nella direttiva 2010/63/UE.

---

[2] Direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) (GU L 50 del 2.2.2004, pag. 28, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2004/9/oj).

[3] Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche (GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1987/18/oj).

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 all'autorità competente. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentata alle autorità competenti ai sensi dei requisiti del regolamento (CE) n. 1234/2008[4] o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti della raccolta della Commissione "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea", volume 9.

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 delle "Requisiti per le domande particolari" relative ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali di origine vegetale e medicinali orfani.

[4] Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano (GU L 334 del 12.12.2008, pag. 7, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj).

– 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.

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 come definite all'articolo 146, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto conformemente all'articolo 65 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 65.

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere fornito 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 agli articoli da 66 a 82 sull'etichettatura dei medicinali per uso umano e sul foglietto illustrativo, e agli allegati IV e VI.

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 conformemente all'articolo 65 e all'articolo 46, paragrafi da 1 a 5,,approvati dagli Stati membri, se del caso, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

1.4. **Informazioni riguardanti gli esperti**

Ai sensi dell'articolo 8, 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 sono costituiti da organismi geneticamente modificati (OGM) o contenenti OGM a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE.

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 l'identificativo 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 8 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

– Analisi dei lotti

– 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

– Dati di stabilità

– 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

– Convalida delle procedure analitiche

– Analisi dei lotti

– Convalida delle procedure analitiche

– Giustificazione delle specifiche

– Eccipienti di origine umana o animale

– Nuovi eccipienti

Controllo del medicinale finito

- Specifica/he
- Analisi dei lotti
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Caratterizzazione delle impurezze
- Giustificazione delle specifiche

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

- Riassunto relativo alla stabilità e conclusione
- Dati di stabilità
- Dati di stabilità

– *Appendici*

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

- Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
- Eccipienti

– *Ulteriori informazioni per l'Unione*

- 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 dell'autorità competente. 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 devono essere dichiarati e deve essere descritta 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, un prodotto è disciplinato dalla presente direttiva, il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio comprende, se disponibili, i risultati della valutazione della conformità della parte costituita dal dispositivo ai pertinenti requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I di tale regolamento figuranti nella dichiarazione di conformità UE del fabbricante o nel relativo certificato rilasciato da un organismo notificato che consente al fabbricante di apporre la marcatura CE sul dispositivo medico.

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

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)" per quanto riguarda i medicinali di origine biologica, 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).

Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano; i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione dell'allegato I del regolamento (UE) 2026/…[+]; gli ATMP, definiti all'articolo 5, paragrafo 1, punto 8), della presente direttiva.

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.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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'allegato I, punto 3):

– 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 stabilita dagli atti di esecuzione adottati a norma dell'articolo 30, paragrafo 3, della presente direttiva e/o nel regolamento (CE) n. 1333/2008[5].

[5] Regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo agli additivi alimentari (GU L 354 del 31.12.2008, pag. 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj)..

Per indicare la "composizione quantitativa" della/e sostanza/e attiva/e dei medicinali finiti 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

La presente sezione tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguati all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi della presente sezione si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e le 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 alle sezioni 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'allegato I, punto 6, 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 dalla presente direttiva e/o dal regolamento (CE) n. 1333/2008. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nel regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione[6].

[6] Regolamento (UE) n. 231/2012 della Commissione, del 9 marzo 2012, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari elencati negli allegati II e III del regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 83 del 22.3.2012, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).

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 della sezione 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. 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)
- Interazioni legate ad altri studi farmacocinetici

– *Tossicologia*

- Tossicità per somministrazione unica
- Interazioni legate alla tossicità per somministrazioni ripetute
- Genotossicità
  - *In vitro*
  - Interazioni *in vivo* (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
- Cancerogenicità
  - Studi a lungo termine
  - Studi a breve o medio termine
  - Interazioni relative ad 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
- Interazioni legate alla 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) Interazioni legate alla tossicità per somministrazioni ripetute

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

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

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le 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 10, paragrafo 1, e dell'allegato I, punto 12), 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 due anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nell'Unione e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nell'Unione,

– per almeno due 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.

Inoltre, per le sperimentazioni effettuate nell'Unione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve adottare ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente al regolamento (UE) n. 536/2014 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 alla lettera d) 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 trae 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), della direttiva 2001/83/CE nella sua versione originale.

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 asserita

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 di 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 14, 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 nell'Unione 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), della direttiva 2001/83/CE nella sua versione originale (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), della direttiva 2001/83/CE nella sua versione originale (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 sulla 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 BIOSIMILARI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), della direttiva 2001/83/CE nella sua versione originale 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, quale definito all'articolo 5, paragrafo 1, punto 14), che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, 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), della direttiva 2001/83/CE nella sua versione originale, 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 48, paragrafi 1 e 2, 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:

Tali condizioni possono includere quanto segue:

– 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 beneficio/rischio,

– 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 alregolamento (UE) 2017/745.

– 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 deve essere 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 del regolamento (UE) 2024/1938, 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 del regolamento (UE) n. 536/2014.

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 dell'Unione del master file del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta l'Unione.

– 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. 1234/2008 concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (UE) 2026/…[+]. Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1234/2008.

– 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.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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

1.2. Vaccini

Per i vaccini per uso umano, in deroga alle disposizioni del modulo 3 sulla/e "Sostanza/e attiva/e", si applicano le seguenti prescrizioni se basate sull'uso di un sistema di master file dell'antigene del vaccino.

Il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino diverso da quello antinfluenzale umano deve contenere un master file dell'antigene del vaccino per ciascun antigene costituente una sostanza attiva del vaccino stesso.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

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

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

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

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

b) Contenuto

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

Sostanza attiva

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

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

3. Caratterizzazione della sostanza attiva

4. Controllo di qualità della sostanza attiva

5. Standard e materiali di riferimento

6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva

7. Stabilità della sostanza attiva.

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 l'Unione.

– 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 nell'Unione.

– Le modifiche al contenuto di un master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nell'Unione sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1234/2008. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione dell'Unione relativo al master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta l'Unione.

– 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 dell'Unione, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura dell'Unione, 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 17, paragrafo 1, e dell'allegato I, punto 22) 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 2004/9/CE e 2004/10/CE.

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 5, paragrafo 1, punto 67.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 131, paragrafo 2, nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 130, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali omeopatici di cui all'articolo 137, paragrafo 1, con le modifiche seguenti.

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 medicinale finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici 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 130, paragrafo 1, con le precisazioni seguenti.

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 DI ORIGINE VEGETALE

Nel caso di domande per i medicinali di origine vegetale 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 di origine vegetale. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali di origine vegetale:

1) Sostanze vegetali e preparazioni vegetali

Ai fini del presente allegato, i termini "sostanze e preparazioni vegetali" sono equivalenti ai termini "sostanze vegetali e preparazioni vegetali" definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza vegetale, 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 vegetale, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparazione vegetale, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della preparazione vegetale, il rapporto che definisce la quantità della sostanza vegetale corrispondente alla preparazione vegetale, 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 della/e preparazione/i vegetale/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei costituenti 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 costituente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza vegetale, 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 ai controlli della sostanza a vegetale, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante della preparazione vegetale, 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 della preparazione vegetale, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza vegetale e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che descrivano 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 della preparazione vegetale e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che descrivano in modo adeguato il processo di fabbricazione della preparazione di origine vegetale, 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 della/e preparazione/i vegetale/i, 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 della/e preparazione/i vegetale/i usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente la/e preparazione/i vegetale/i contenuti come principio/i attivo/i nel medicinale di origine vegetale oggetto della domanda.

Quanto alla definizione della struttura e di altre caratteristiche della sostanza vegetale, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla definizione della struttura e di altre caratteristiche della preparazione vegetale, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente della/e preparazione/i vegetale/i.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per i controlli della/e sostanza/e ed eventualmente della/e preparazione/i vegetale/i..

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per i controlli sulla/e sostanza/e ed eventualmente della/e preparazione/i vegetale/i..

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 la/e preparazione/i vegetale/i, , inclusi quelle per le sostanze descritte nella farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la giustificazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente della/e preparazione/i vegetale/i.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sugli standard o sui materiali di riferimento utilizzate per i controlli della/e sostanza/e ed eventualmente della/e preparazione/i vegetale/i.

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 e dell'assistenza sanitaria del Consiglio d'Europa.

2) Medicinali di origine vegetale

Quanto allo sviluppo della formulazione, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale di origine vegetale, tenendo conto delle vie di somministrazione e l'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 di origine vegetale oggetto della domanda.

5. MEDICINALI ORFANI

– Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (UE) 2026/…[+], 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 14, 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 4, paragrafi 1, 4, 5 e 6 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 5, paragrafo 1, punto 8),, devono attenersi ai requisiti di formato (moduli 1, 2, 3, 4 e 5) contenuti nella parte I del presente allegato.

[+] GU: inserire nel testo il numero del regolamento di cui al documento ST 7105/26 (2023/0131(COD)).

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, si applicano le definizioni di cui al regolamento (CE) n. 1394/2007.

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 al regolamento (UE) 2024/1938.

3.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

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

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

Il medicinale finito consiste di una o più sequenze di acido nucleico oppure di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati formulati nel loro contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. Il medicinale finito può essere combinato con un dispositivo medico o con un dispositivo medico impiantabile attivo.

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

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 al regolamento (UE) 2024/1938, 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 5, paragrafo 1, punto 9*

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 del regolamento (UE) 2017/745;

c) se del caso, prove della conformità del dispositivo medico o del dispositivo medico impiantabile ai requisiti relativi all'EST/ESB di cui al regolamento (UE) n. 722/2012 della Commissione[7];

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 al regolamento (UE) 2017/745.

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 conformemente al regolamento (UE) 2017/745. 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.

[7] Regolamento (UE) n. 722/2012 della Commissione, dell'8 agosto 2012, relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale (GU L 212 del 9.8.2012, pag. 3, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/722/oj).

4. REQUISITI SPECIFICI RELATIVI AL MODULO 4

4.1. Requisiti specifici per tutti i medicinali per terapie avanzate

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

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

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

4.2. Requisiti specifici per i medicinali di terapia genica

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

4.2.1. *Farmacologia*

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

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

4.2.2. *Farmacocinetica*

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

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

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 di cui all'articolo 155 deve essere in possesso di un 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 o più delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia, ingegneria biomedica e biotecnologia e ingegneria chimica.

   Tuttavia, la durata minima del ciclo di formazione universitaria o del ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato può essere ridotta a tre anni e mezzo qualora esso sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica di almeno 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 dallo 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 o quello 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 dallo Stato membro interessato.

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

a) fisica,

b) chimica generale e inorganica,

c) chimica organica,

d) chimica analitica,

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

f) biochimica,

g) fisiologia,

h) microbiologia,

i) farmacologia

j) tecnologia farmaceutica,

k) tossicologia.

L'insegnamento in queste materie è impartito in modo equilibrato onde consentire alla persona di adempiere gli obblighi di cui all'articolo 157.

Qualora una persona non sia in possesso dei titoli di cui al primo comma o non soddisfi altrimenti 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.

2. La persona qualificata deve aver acquisito un'esperienza pratica a tempo pieno di almeno due anni, o un'esperienza di durata equivalente ottenuta su un periodo di tempo proporzionalmente più lungo, presso una o più imprese o presso soggetti che non esercitano un'attività economica che sono fabbricanti autorizzati, e durante quel periodo la persona qualificata deve aver acquisito conoscenze sufficienti in materia di fabbricazione, prove, catene di approvvigionamento, buone prassi di fabbricazione e sistemi di qualità farmaceutica, nonché in materia di processi normativi e contenuto dei fascicoli per poter garantire la qualità dei medicinali. Qualora la durata del ciclo di formazione universitario o del ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato di cui al paragrafo 1 sia di almeno cinque anni, l'autorità competente dello Stato membro può ridurre il periodo di esperienza pratica di un anno.

3. Qualora, al momento dell'applicazione della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio[1], una persona abbia esercitato in uno Stato membro le attività di una persona qualificata di cui all'articolo 155 senza rispettare il l presente allegato, tale persona è qualificata per continuare ad esercitare tali attività nell'Unione.

[1] Seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj).

4. Qualora 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 qualificata di cui all'articolo 155, in conformità della legislazione di detto Stato membro, abbia cominciato il ciclo di formazione prima del 21 maggio 1975, tale persona può essere ritenuta qualificata a svolgere in tale Stato membro i compiti di una persona qualificata di cui all'articolo 155 purché abbia precedentemente esercitato per almeno due anni prima del 21 maggio 1985 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 qualificata di cui all'articolo 155.

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, se del caso, anche in alfabeto Braille,, e dalla forma farmaceutica, se del caso, anche in alfabeto Braille,, e, se del caso, dalla menzione se esso sia indicato per neonati, bambini o adulti;

b) quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, la denominazione comune internazionale (DCI), a meno che non faccia già parte della denominazione del medicinale, o, ove non esista un DCI, la denominazione comune;

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

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

e) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi negli orientamenti dettagliati pubblicati a norma dell'articolo 80;

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

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

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

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

j) eventuali precauzioni particolari di conservazione da prendere;

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

l) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente il nome del rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

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

n) il numero del lotto di fabbricazione;

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

p) per i medicinali diversi dai radiofarmaci di cui all'articolo 70, paragrafo 1, le caratteristiche di sicurezza che consentano ai fabbricanti, ai distributori all'ingrosso, ai farmacisti e alle altre persone fisiche o giuridiche autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico e alle autorità competenti dello Stato membro o all'Agenzia, se del caso, 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 di cui all'articolo 65 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:

   4.1 indicazioni terapeutiche,

   4.2 posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini,

   4.3 controindicazioni,

   4.4 avvertenze speciali e precauzioni per l'uso e, per i medicinali immunologici, 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,

4.5 interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione,

4.6 uso durante la gravidanza, l'allattamento e i periodi in cui si cerca di concepire, e informazioni in merito agli effetti sulla fertilità,

4.7 effetti sulla capacità di guidare e usare macchine,

4.8 effetti indesiderati, compreso un testo standard che invita espressamente gli operatori sanitari a riferire eventuali sospette reazioni avverse attraverso i sistemi nazionali di segnalazione o attraverso altri mezzi, e che specifica i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale o altri) conformemente all'articolo 110, paragrafo 1, secondo comma,

4.9 sovradosaggio (sintomi, procedure di emergenza, antidoti);

5) proprietà farmacologiche:

5.1 proprietà farmacodinamiche,

5.2 proprietà farmacocinetiche,

5.3 dati non clinici di sicurezza;

6) informazioni farmaceutiche:

6.1 elenco degli eccipienti,

6.2 incompatibilità principali,

6.3 periodo di validità e, all'occorrenza, periodo di validità dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale o la prima apertura del confezionamento primario,

6.4 precauzioni speciali di conservazione,

6.5 natura e contenuto del contenitore,

6.6 precauzioni da adottare per lo smaltimento del medicinale o dei rifiuti derivati da tale medicinale, se del caso, e, nel caso degli antimicrobici l'avvertenza che lo smaltimento inadeguato del medicinale contribuisce alla resistenza antimicrobica;

7) nome e indirizzo del 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.

ALLEGATO VI

Contenuto del foglio illustrativo

Il foglio illustrativo di cui all'articolo 67 deve contenere, nell'ordine indicato di seguito, 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 e prodotti di origine vegetale) che possono influire sull'azione del medicinale;

d) avvertenze speciali;

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

a) dose e posologia;

b) modo di somministrazione, comprese le eventuali fasi necessarie per la preparazione e l'uso di qualsiasi dispositivo richiesto per la misurazione o la veicolazione 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 medicinale;

5) una descrizione delle reazioni avverse che si potrebbero verificare nel corso dell'uso normale del medicinale e, se necessario, le misure da adottare in questi casi, compreso un testo standard che invita espressamente i pazienti a segnalare eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, al proprio operatore sanitario o direttamente attraverso il sistema nazionale di segnalazione, , e che specifica i vari mezzi di segnalazione disponibili (segnalazione elettronica, recapito postale o altri) conformemente all'articolo 110, paragrafo 1, secondo comma.

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 foglio illustrativo è disponibile in formati accessibili alle persone con disabilità;

g) il nome, l'indirizzo e l'indirizzo di posta elettronica del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente del rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri;

h) il nome e l'indirizzo del fabbricante;

7) la data dell'ultima revisione del foglio illustrativo;

8) Per gli antimicrobici, una sezione contenente il simbolo mondiale della resistenza antimicrobica, informazioni specifiche sul medicinale in questione nonché informazioni sulla resistenza antimicrobica e sull'importanza dell'uso e dello smaltimento adeguati degli antimicrobici di cui all'articolo 72, paragrafo 2.

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 usare macchine;

c) contiene un elenco degli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale.

ALLEGATO VII

Ambiti dei quadri adattati di cui all'articolo 31

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	La presente direttiva
Articolo 2, paragrafo 1	–	Articolo 1, paragrafi 1 e 2
Articolo 2, paragrafo 3	–	Articolo 1, paragrafo 3, e articolo 146, paragrafo 1, seconda frase
Articolo 2, paragrafo 2	–	Articolo 1, paragrafo 4
Articolo 3, paragrafi 1 e 2	–	Articolo 1, paragrafo 5, primo comma, lettere a) e b)
–	–	Articolo 1, paragrafo 5, secondo comma
Articolo 3, paragrafo 3	–	Articolo 1, paragrafo 6, lettera a)
–	–	Articolo 1, paragrafo 6, lettera b)
Articolo 4, paragrafo 5	–	Articolo 1, paragrafo 7
Articolo 4, paragrafo 3	–	Articolo 1, paragrafo 8
Articolo 4, paragrafo 4	–	Articolo 1, paragrafo 9
	–	Articolo 2
Articolo 3, paragrafo 7	–	Articolo 3, paragrafi 1, 2 e 3
–	–	Articolo 3, paragrafi da 4 a 8
Articolo 5, paragrafo 1	–	Articolo 4, paragrafo 1
–	–	Articolo 4, paragrafi 2 e 3
Articolo 5, paragrafo 2	–	Articolo 4, paragrafo 4
Articolo 5, paragrafo 3	–	Articolo 4, paragrafo 5

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 5, paragrafo 4	–	Articolo 4, paragrafo 6
Articolo 1, punto 2)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 1)
Articolo 1, punto 3)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 2)
Articolo 1, punto 3 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 3)
Allegato I, parte I, sezione 3.2.1.1, lettera b), primo comma	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 4)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 5)
Articolo 1, punto 3 ter)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 6)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 7)
Articolo 1, punto 4 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 8)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 9)
Articolo 1, punto 4), lettera b)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 10)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 11)
Articolo 10, paragrafo 2, lettera a)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 12)
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 13)
Allegato I, parte I, sezione 3.2.1.1, lettera b), terzo comma	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 14)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 15)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 16)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 17)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 18)
Articolo 1, punto 6)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 19)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 1, punto 7)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 20)
Articolo 1, punto 8)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 21)
Articolo 1, punto 9)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 22)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 23)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 24)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 25)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 26)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 27)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 28)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 29)
Articolo 1, paragrafo 4, lettera a)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 30)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 31)
Allegato I, parte IV, sezione 2.1	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 32)
Allegato I, parte IV, sezione 2.2	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 33)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 34)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 35)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 36)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 37)
Articolo 1, punto 28 quater)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 38)
Articolo 1, punto 28 ter	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 39)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 40)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 1, punto 28)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 41)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 42)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 43)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 44)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 45)
Articolo 1, punto 16)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 46)
Articolo 1, punto 28 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 47)
Articolo 1, punto 18 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 48)
Articolo 1, punto 26)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 49)
Articolo 1, punto 24)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 50)
Articolo 1, punto 23)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 51)
Articolo 1, punto 25)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 52)
Articolo 1, punto 20)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 53)
Articolo 1, punto 21)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 54)
Articolo 1, punto 22)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 55)
Articolo 1, punto 33)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 56)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 57)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 58)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 59)
Articolo 1, punto 26 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 60)
Articolo 1, punto 15)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 61)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 1, punto 28 quinquies)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 62)
Articolo 1, punto 28 sexies)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 63)
Articolo 1, punto 11)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 64)
Articolo 1, punto 12)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 65)
Articolo 1, punto 13)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 66)
Articolo 1, punto 5)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 67)
Articolo 1, punto 29)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 68)
Articolo 1, punto 30)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 69)
Articolo 1, punto 31)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 70)
Articolo 1, punto 32)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 71)
Articolo 16 quater, paragrafo 2	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 72)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 73)
–	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 74)
Articolo 46 bis, paragrafo 1	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 75)
Articolo 1, punto 17)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 76)
Articolo 1, punto 17 bis)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 77)
Articolo 1, punto 18)	–	Articolo 5, paragrafo 1, punto 78)
–	–	Articolo 5, paragrafo 2
Articolo 6, paragrafo 1	–	Articolo 6
Articolo 8, paragrafo 1	–	Articolo 7, paragrafo 1

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 8, paragrafo 3, primo comma, frase introduttiva	–	Articolo 7, paragrafo 2
Articolo 8, paragrafo 3, secondo e terzo comma	–	Articolo 7, paragrafi 3 e 4
–	Articoli 7 e 8	Articolo 7, paragrafo 5
–	Articolo 9	Articolo 7, paragrafo 6
–	–	Articolo 7, paragrafo 7
Articolo 12, paragrafo 1	–	Articolo 8, paragrafo 1
Articolo 12, paragrafo 2	–	Articolo 8, paragrafo 2
Articolo 20, primo comma	–	Articolo 9
Articolo 10, paragrafo 1, primo comma	–	Articolo 10, paragrafo 1
Articolo 10, paragrafo 1, secondo comma	–	–
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), quinta frase	–	Articolo 10, paragrafo 2, lettere a) e b)
Articolo 10, paragrafo 1, terzo comma	–	Articolo 10, paragrafo 3, primo e secondo comma
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), quarta frase	–	Articolo 10, paragrafo 3, terzo comma
Articolo 10, paragrafo 2, lettera b), seconda e terza frase	–	Articolo 10, paragrafo 4

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 10, paragrafo 5
Articolo 10, paragrafo 3	–	Articolo 11
Articolo 10, paragrafo 4	–	Articolo 12
–	–	Articolo 13
Articolo 10 bis	–	Articolo 14
Articolo 10 quater	–	Articolo 15
–	–	Articolo 16
Articolo 6, paragrafo 2	–	Articolo 17, paragrafo 1
Articolo 7	–	Articolo 17, paragrafo 2
–	–	Articolo 18
–	–	Articolo 19
–	–	Articolo 20
–	–	Articolo 21
–	–	Articolo 22
–	–	Articolo 23
–	–	Articolo 24
–	–	Articolo 25
–	–	Articolo 26
–	–	Articolo 27
–	–	Articolo 28
–	–	Articolo 29
–	–	Articolo 30

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 31
Articolo 19, paragrafo 1	–	Articolo 32, paragrafo 1, lettera a)
Articolo 19, paragrafo 2	–	Articolo 32, paragrafo 1, lettera b)
Articolo 19, paragrafo 3, prima frase	–	Articolo 32, paragrafo 1, lettera c)
–	–	Articolo 32, paragrafo 1, lettere d) ed e)
–	–	Articolo 32, paragrafo 2
Articolo 19, paragrafo 3, seconda frase	–	Articolo 32, paragrafo 3
–	–	Articolo 32, paragrafo 4
–	–	Articolo 32, paragrafo 5
–	–	Articolo 32, paragrafo 6
–	–	Articolo 32, paragrafo 7
–	–	Articolo 32, paragrafo 8
Articolo 17, paragrafo 1, primo comma	–	Articolo 33
–	–	Articolo 34
–	–	Articolo 35
Articolo 17, paragrafo 1, secondo comma	–	Articolo 36, paragrafi 1 e 2, e articolo 38
–	–	Articolo 36, paragrafo 3
Articolo 28, paragrafo 1	–	Articolo 37, paragrafi 1, 2 e 6, e articolo 39, paragrafi 1 e 2

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 37, paragrafo 3
–	–	Articolo 37, paragrafo 4
–	–	Articolo 37, paragrafo 5
Articolo 28, paragrafi 4 e 5	–	Articolo 37, paragrafi 7 e 9, articolo 39, paragrafi 6, 7 e 9
	–	Articolo 37, paragrafo 8
Articolo 28, paragrafo 3	–	Articolo 37, paragrafo 9, e articolo 39, paragrafo 9
Articolo 28, paragrafo 2	–	Articolo 38, paragrafo 1, e articolo 39, paragrafi da 1 a 5
–	–	Articolo 39, paragrafo 8
Articolo 27	–	Articolo 40, paragrafo 1, lettere a), b) e c), e articolo 40, paragrafi da 2 a 7
–	–	Articolo 40, paragrafo 1, lettere d) ed e)
Articolo 29, paragrafi 1, 2 e 3	–	Articolo 41, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 29, paragrafo 4, prima frase	–	Articolo 41, paragrafo 4
Articolo 29, paragrafo 6	–	Articolo 41, paragrafo 5
Articolo 30, paragrafo 1	–	Articolo 42
Articolo 30, paragrafo 2	–	Articolo 43, paragrafi 1 e 2
–	–	Articolo 43, paragrafi 3 e 4
Articolo 32, paragrafi 1, 2 e 3	–	Articolo 44, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 32, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)	–	Articolo 44, paragrafo 4, primo comma, frase introduttiva e lettere da a) a d)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 44, paragrafo 4, lettera e)
Articolo 32, paragrafo 4, secondo e terzo comma, lettera s)	–	Articolo 44, paragrafo 4, secondo e terzo comma, lettera s)
Articolo 32, paragrafo 5	–	Articolo 44, paragrafo 5
Articoli 33 e 34	–	Articolo 45
Articolo 21	–	Articolo 46, paragrafi da 1 a 5
–	–	Articolo 46, paragrafo 6
Articolo. 21 bis, primo comma	–	Articolo 47, paragrafo 1, lettere da a) a f)
–	–	Articolo 47, paragrafo 1, lettera da g) a j)
Articolo 21 bis, secondo comma	–	Articolo. 47, paragrafo 2
Articolo 22	–	Articolo 48, paragrafi 1 e 2
–	–	Articolo 49
Articolo 26, paragrafo 1	–	Articolo 50, paragrafo 1, lettere b), c) e d)
–	–	Articolo 50, paragrafo 1, lettere e) e f)
Articolo 26, paragrafi 2 e 3	–	Articolo 50, paragrafo 1, lettera a), e articolo 50, paragrafo 3
–	Articolo 23, paragrafo 1	Articolo 51, paragrafi 1 e 2
–	Articolo 23, paragrafo 2, primo comma, frase introduttiva e lettere a) e b)	Articolo 51, paragrafo 3

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	Articolo 23, paragrafo 2, secondo comma	Articolo 51, paragrafo 4
–	Articolo 23, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 51, paragrafo 5
–	Articolo 24	Articolo 51, paragrafo 6
–	Articolo 28, paragrafo 1, secondo comma, e articolo 28, paragrafo 2	Articolo 52, paragrafo 1
–	Articolo 28, paragrafo 3	Articolo 52, paragrafo 2
–	Articolo 29, primo e secondo paragrafo	Articolo 52, paragrafo 3
–	Articolo 29, terzo comma	Articolo 52, paragrafo 4
Articolo 70	–	Articolo 53
Articolo 71, paragrafo 1	–	Articolo 54, paragrafo 1, lettere da a) a d)
–	–	Articolo 54, paragrafo 1, lettere e) e f)
–	–	Articolo 54, paragrafo 2
Articolo 71, paragrafo 2	–	Articolo 54, paragrafo 3
Articolo 71, paragrafo 3	–	Articolo 54, paragrafo 4
Articolo 71, paragrafo 4	–	Articolo 54, paragrafo 5
–	–	Articolo 54, paragrafo 6
Articolo 71, paragrafo 5	–	Articolo 54, paragrafo 7
Articolo 72	–	Articolo 55

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 74	–	Articolo 56, primo comma
–	–	Articolo 56, secondo comma
Articolo 74 bis	–	Articolo 57
Articolo 6, paragrafo 1 bis	–	Articolo 58, paragrafo 1
Articolo 23 bis, primo comma	–	Articolo 58, paragrafo 2
–	–	Articolo 58, paragrafo 3
–	–	Articolo 58, paragrafo 4
Articolo 81, terzo comma	–	Articolo 58, paragrafo 4, secondo comma
–	–	Articolo 58, paragrafo 5
–	–	Articolo 58, paragrafo 6
Articolo 8, paragrafo 2	–	Articolo 58, paragrafo 7
–	–	Articolo 58, paragrafo 8
–	–	Articolo 58, paragrafo 9
Articolo 23 bis, terzo comma	–	Articolo 58, paragrafo 10
–	–	Articolo 59
–	–	Articolo 60
–	–	Articolo 61
–	Articolo 33	Articolo 62
–	Articolo 35	Articolo 63
Articolo 25	–	Articolo 64

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 11, primo comma, frase introduttiva	–	Articolo 65, paragrafo 1
Articolo 11, secondo comma	–	Articolo 65, paragrafo 2
Articolo 58	–	Articolo 66, paragrafo 1
Articolo 63, paragrafo 2, primo comma, prima frase	–	Articolo 66, paragrafo 2
–	–	Articolo 66, paragrafo 3
–	–	Articolo 66, paragrafo 4
Articolo 58	–	Articolo 66, paragrafo 5
–	–	Articolo 66, paragrafo 6
–	–	Articolo 66, paragrafo 7
–	–	Articolo 66, paragrafo 8
Articolo 59, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva	–	Articolo 67, paragrafo 1
Articolo 59, paragrafo 3	–	Articolo 67, paragrafo 2
Articolo 54, frase introduttiva	–	Articolo 68, paragrafo 1
–	–	Articolo 68, paragrafo 2
Articolo 55	–	Articolo 69
Articolo 54 bis	–	Articolo 70
Articolo 66	–	Articolo 71, paragrafi 1, 2 e 3

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 67	–	Articolo 71, paragrafo 4
–	–	Articolo 72
Articolo 56	–	Articolo 73
Articolo 56 bis	–	Articolo 74
Articolo 57	–	Articolo 75, paragrafo 1, lettere da a) a d), e articolo 75, paragrafo 2
–	–	Articolo 75, paragrafo 1, lettera e)
Articolo 62	–	Articolo 76
Articolo 63, paragrafo 1, primo e secondo comma, e articolo 63, paragrafo 2, primo comma, seconda frase	–	Articolo 77, paragrafi 1 e 2
–	–	Articolo 77, paragrafo 3
Articolo 63, paragrafo 3, seconda frase	–	Articolo 77, paragrafo 4
Articolo 63, paragrafo 3, prima frase	–	Articolo 78, frase introduttiva, e lettere a) e b)
–	–	Articolo 78, lettere c), d) ed e)
Articolo 61	–	Articolo 79
Articolo 65	–	Articolo 80, lettere a), c), d), e), f) e g)
–	–	Articolo 80, lettere b) e h)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 60	–	Articolo 81
Articolo 64	–	Articolo 82
–	–	Articolo 83
–	–	Articolo 84, paragrafo 1
Articolo 10, paragrafo 5	–	Articolo 84, paragrafo 2
–	–	Articolo 84, paragrafo 3
–	–	Articolo 84, paragrafo 4
–	–	Articolo 85
–	–	Articolo 86
Articolo 10, paragrafo 6	–	Articolo 87, paragrafo 1, lettere a), b) e c), e articolo 87, paragrafo 3
–	–	Articolo 87, paragrafo 1, lettere d) ed e)
–	–	Articolo 87, paragrafo 2
–	Articolo 36, paragrafo 1	Articolo 88, paragrafo 1
–	Articolo 36, paragrafo 2	Articolo 88, paragrafo 2
–	Articolo 36, paragrafo 3	Articolo 88, paragrafo 3
–	Articolo 36, paragrafo 5	Articolo 88, paragrafo 4
Articolo 22 bis, paragrafo 1, primo comma,	–	Articolo 89, paragrafo 1, primo comma, frase introduttiva, e lettere a) e b)
–	–	Articolo 89, paragrafo 1, primo comma, lettere c) e d)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 89, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 22 bis, paragrafo 1, secondo comma	–	Articolo 89, paragrafo 1, terzo comma
Articolo 22 bis, paragrafi 2 e 3	–	Articolo 89, paragrafi 2 e 3
Articolo 22 ter	–	Articolo 90
Articolo 22 quater, paragrafo 1	–	Articolo 91
Articolo 23, paragrafi 1, 2 e 3	–	Articolo 92, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 23, paragrafo 4, primo comma	–	Articolo 92, paragrafo 4
Articolo 23, paragrafo 4, secondo comma	–	Articolo 92, paragrafo 5
–	–	Articolo 92, paragrafo 6
–	–	Articolo 93
–	–	Articolo 94, paragrafo 1
Articolo 23 ter, paragrafo 1	–	Articolo 94, paragrafo 2
Articolo 23 ter, paragrafo 2	–	Articolo 94, paragrafo 3, prima e seconda frase, lettera s)
Articolo 23 ter, paragrafo 2 bis	–	Articolo 94, paragrafo 4, frase introduttiva e lettere a) e b)
–	–	Articolo 94, paragrafo 4, lettere c), d) ed e)
Articolo 35	–	Articolo 95
–	–	Articolo 96

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	Articolo 45, paragrafo 1, secondo comma	Articolo 97, paragrafo 1
–	Articolo 46, paragrafo 3	Articolo 97, paragrafo 3
–	Articolo 46, paragrafo 4	Articolo 97, paragrafo 4
–	Articolo 46, paragrafo 5	Articolo 97, paragrafo 5
Articolo 31, paragrafo 1, primo comma	–	Articolo 98, paragrafo 1, primo comma, prima frase
Articolo 31, paragrafo 1, dal secondo al quinto comma, lettera s)	–	Articolo 98, paragrafo 1, dal secondo al quinto comma, lettera s)
Articolo 31, paragrafi 2, 3 e 4	–	Articolo 98, paragrafi 2, 3 e 4
Articolo 101	–	Articolo 99
Articolo 102, primo comma, lettere da a) a e)	–	Articolo 100, paragrafo 1
Articolo 102, secondo comma	–	Articolo 100, paragrafo 2
Articolo 103	–	Articolo 101
Articolo 104, paragrafo 1, e 2	–	Articolo 102, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 104, paragrafo 3, primo comma	–	Articolo 102, paragrafo 4
Articolo 104, paragrafo 3, secondo comma	–	Articolo 102, paragrafo 5
Articolo 104, paragrafo 4	–	Articolo 102, paragrafo 6
–	–	Articolo 102, paragrafo 7

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 104 bis	–	Articolo 103
Articolo 105	–	Articolo 104
Articolo 106	–	Articolo 105, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere da a) a d)
Articolo 73	–	Articolo 105, paragrafo 1, lettera e)
–	–	Articolo 105, paragrafo 1, lettera f)
–	–	Articolo 105, paragrafo 2
Articolo 107 terdecies	–	Articolo 106
Articolo 106 bis	–	Articolo 107
Articolo 107	–	Articolo 108, paragrafi da 1 a 5
–	–	Articolo 108, paragrafo 6
–	–	Articolo 109
Articolo 107 bis, paragrafo 1, primo comma, prima frase	–	Articolo 110, paragrafo 1, primo comma, prima frase
–	–	Articolo 110, paragrafo 1, primo comma, seconda frase
Articolo 107 bis, paragrafo 1, primo comma, seconda frase	–	Articolo 110, paragrafo 1, primo comma, terza frase
Articolo 107 bis, paragrafo 1, secondo comma	–	Articolo 110, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 107 bis, paragrafi da 2 a 6	–	Articolo 110, paragrafi da 2 a 6

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 107 ter, paragrafo 1, primo comma	–	Articolo 111, paragrafo 1, primo comma
Articolo 107 ter, paragrafo 1, secondo e terzo comma, lettera s)	–	Articolo 111, paragrafo 1, prima frase, e articolo 111, paragrafo 2
Articolo 107 ter, paragrafi 2 e 3	–	Articolo 111, paragrafi 3 e 4
Articolo 107 quater	–	Articolo 112
Articolo 107 quinquies	–	Articolo 113
Articolo 107 sexies	–	Articolo 114
Articolo 107 septies	–	Articolo 115
Articolo 107 octies	–	Articolo 116
Articolo 107 nonies	–	Articolo 117
Articolo 107 decies	–	Articolo 118
Articolo 107 undecies	–	Articolo 119
Articolo 107 duodecies	–	Articolo 120
Articolo 107 quaterdecies	–	Articolo 121
Articolo 107 quindecies	–	Articolo 122
Articolo 107 sexdecies	–	Articolo 123
Articolo 107 septdecies	–	Articolo 124
Articolo 107 octodecies	–	Articolo 125
Articolo 108	–	Articolo 126
Articolo 108 bis	–	Articolo 127

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 108 ter	–	Articolo 128
Articolo 13	–	Articolo 129
Articolo 14	–	Articolo 130
–	–	Articolo 131, paragrafo 2, lettere a), b), c), e), f), g) e h)
Articolo 15	–	Articolo 131, paragrafo 2, lettere d) e i)
–	–	Articolo 132
Articolo 39	–	Articolo 133
Articolo 68	–	Articolo 134, paragrafo 1, primo comma, lettere a), b), c), e), f), g), h), i), j) e k), articolo 134, paragrafo 1, secondo comma, e articolo 134, paragrafo 2
Articolo 69	–	Articolo 134, paragrafo 1, primo comma, lettere l) e m)
Articolo 100	–	Articolo 135
Articolo 124	–	Articolo 136
Articolo 16, paragrafi 1 e 2	–	Articolo 137, paragrafi 1 e 2
Articolo 16 (3) e articoli 53, 85 e 119	–	Articolo 137, paragrafo 3
Articolo 16 bis	–	Articolo 138
Articolo 16 ter	–	Articolo 139
Articolo 16 quater	–	Articolo 140

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 16 quinquies	–	Articolo 141
Articolo 16 sexies	–	Articolo 142
Articolo 16 septies	–	Articolo 143
Articolo 16 octies	–	Articolo 144
Articolo 16 nonies, paragrafo 1	–	Articolo 145, paragrafo 1
Articolo 16 nonies, paragrafo 2	–	Articolo 145, paragrafo 2
Articolo 16 nonies, paragrafi 3 e 4	–	Articolo 145, paragrafi 3 e 4
–	–	Articolo 145, paragrafo 5
Articolo 40, paragrafo 1	–	Articolo 146, paragrafo 1
Articolo 40, paragrafo 2, primo comma	–	Articolo 146, paragrafo 2, primo comma
Articolo 42, paragrafo 3	–	Articolo 146, paragrafo 2, secondo comma
Articolo 40, paragrafo 2, secondo comma	–	Articolo 146, paragrafo 3, frase introduttiva e lettera a)
–	–	Articolo 146, paragrafo 3, parte introduttiva, e lettera b)
Articolo 40, paragrafo 3	–	Articolo 146, paragrafo 4
Articolo 40, paragrafo 4	–	Articolo 146, paragrafo 5
–	–	Articolo 147, paragrafo 1, frase introduttiva e lettera a)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 41, primo comma, lettere a), b) e c)	–	Articolo 147, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere b), c) e d)
–	–	Articolo 147, paragrafo 2
Articolo 41, secondo comma	–	Articolo 147, paragrafo 3
Articolo 42, paragrafo 1	–	Articolo 148, paragrafo 1, primo comma
Articolo 43	–	Articolo 148, paragrafo 1, secondo comma
–	–	Articolo 148, paragrafo 1, terzo comma
Articolo 42, paragrafo 2	–	Articolo 148, paragrafo 2
Articolo 44	–	Articolo 149
Articolo 45	–	Articolo 150
Articolo 46	–	Articolo. 151, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 46, lettera f)	–	Articolo 152
Articolo 47 bis	–	Articolo 153
Articolo 52 ter, paragrafo 1	–	Articolo 154, paragrafo 1
Articolo 118 ter	–	Articolo 154, paragrafo 2
Articolo 52 ter, paragrafo 2	–	Articolo 154, paragrafo 3
Articolo 48, paragrafo 1, e (2)	–	Articolo 155, paragrafi 1 e 2
–	–	Articolo 155, paragrafo 3
Articolo 49, paragrafo 1	–	Articolo 156, paragrafo 1
–	–	Articolo 156, paragrafi 2 e 3

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 51	–	Articolo 157, paragrafo 1, 2 e 3
–	–	Articolo 157, paragrafo 4
Articolo 52	–	Articolo 158, paragrafi 1 e 2
–	–	Articolo 158, paragrafo 3
Articolo 127	–	Articolo 159
Articolo 52 bis, paragrafi 1, 2, 3 e 4	–	Articolo 160, paragrafi 1, 2, 3 e 4
–	–	Articolo 160, paragrafo 5
Articolo 52 bis, paragrafo 5	–	Articolo 160, paragrafo 6
Articolo 52 bis, paragrafo 7	–	Articolo 160, paragrafo 7
–	–	Articolo 160, paragrafo 8
Articolo 46 ter, paragrafi 1, 2 e 3	–	Articolo 161, paragrafi 1, 2 e 3
Articolo 46 ter, paragrafo 4, prima frase	–	Articolo 161, paragrafo 4
Articolo 111 ter	–	Articolo 162
Articolo 47, dal primo al terzo comma	–	Articolo 163, primo e quarto comma, lettera s)
Articolo 85 ter, paragrafo 3	–	Articolo 163, secondo comma, lettera h)
–	–	Articolo 163, terzo comma, lettera h)
Articolo 47, quinto comma	–	Articolo 164
Articolo 76, paragrafi 1 e 2, e articolo 76, paragrafo 3, prima frase	–	Articolo 165, paragrafi 1, 2 e 3
	–	Articolo 165, paragrafo 4

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 76, paragrafo 3, seconda frase	–	Articolo 165, paragrafo 5
Articolo 76, paragrafo 4	–	Articolo 165, paragrafo 6
Articolo 77, paragrafi da 1 a 5	–	Articolo 166, paragrafo 1, punti da a 4 e articolo 166, paragrafo 5, primo comma
Articolo 77, paragrafo 6	–	Articolo 166, paragrafo 5, secondo comma
Articolo 77, paragrafo 7	–	Articolo 166, paragrafo 6
Articolo 79	–	Articolo 167
–	–	Articolo 168, paragrafo 1, primo comma
Articolo 78, primo comma	–	Articolo 168, paragrafo 1, secondo comma
–	–	Articolo 168, paragrafo 1, terzo comma
Articolo 78, secondo comma	–	Articolo 168, paragrafo 2
–	–	Articolo 168, paragrafo 3
–	–	Articolo 168, paragrafo 4
–	–	Articolo 168, paragrafo 5
–	–	Articolo 169, paragrafo 1, lettera a)
Articolo 80, primo comma	–	Articolo 169, paragrafo 1, lettere da b) a k)
Articolo 1, punto 18)	–	Articolo 169, paragrafo 1, lettera l)
–	–	Articolo 169, paragrafo 1, lettera m)
–	–	Articolo 169, paragrafo 1, lettera n)
Articolo 80, dal secondo al quarto comma	–	Articolo 169, paragrafi 2, 3 e 4

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 169, paragrafo 5
Articolo 81	–	Articolo 170
Articolo 82	–	Articolo 171
Articolo 83	–	Articolo 172
Articolo 85 bis	–	Articolo 173
Articolo 85 ter, paragrafo 1	–	Articolo 174, paragrafo 1
Articolo 85 ter, paragrafo 2, primo comma	–	Articolo 174, paragrafo 2, primo comma
–	–	Articolo 174, paragrafo 2, secondo comma
Articolo 85 ter, paragrafo 2, terzo comma	–	Articolo 174, paragrafo 2, terzo comma
Articolo 85 ter, paragrafo 4	–	Articolo 174, paragrafo 4
Articolo 85 quater, paragrafi 1 e 2	–	Articolo 175, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 6	–	Articolo 175, paragrafo 3
Articolo 85 quater, paragrafo 3	–	Articolo 176, paragrafi 1 e 2
Articolo 85 quater, paragrafo 4	–	Articolo 177, paragrafo 1
Articolo 85 quater, paragrafo 5	–	Articolo 177, paragrafo 2
Articolo 85 quinquies	–	Articolo 177, paragrafo 3
Articolo 86, paragrafo 1	–	Articolo 178, paragrafo 1, primo comma, e articolo 178, paragrafo 1, secondo comma, lettere da a) a g)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
–	–	Articolo 178, paragrafo 1, secondo comma, lettera h)
Articolo 86, paragrafo 2	–	Articolo 178, paragrafo 2
–	–	Articolo 178, paragrafo 1, secondo comma, lettera h)
Articolo 87	–	Articolo 179, paragrafi 1, 2 e 3
–	–	Articolo 179, paragrafo 4
Articolo 88, paragrafi da 1 a 3	–	Articolo 180, paragrafi 1 e 2, e articolo 180, paragrafo 3, lettera a)
–	–	Articolo 180, paragrafo 3, lettera b)
Articolo 88, paragrafi 4, 5 e 6	–	Articolo 180, paragrafi 4, 5 e 6
–	–	Articolo 180, paragrafo 7
–	–	Articolo 180, paragrafo 8
Articolo 89	–	Articolo 181
Articolo 90	–	Articolo 182, paragrafo 1
–	–	Articolo 182, paragrafo 2
Articolo 91	–	Articolo 183
Articolo 92	–	Articolo 184
Articolo 93	–	Articolo 185
Articolo 94	–	Articolo 186
Articolo 95	–	Articolo 187
Articolo 96, paragrafo 1	–	Articolo 188, paragrafo 1
–	–	Articolo 188, paragrafo 2

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 96, paragrafo 2	–	Articolo 188, paragrafo 3
Articolo 97, paragrafi 1 a 4	–	Articolo 189, paragrafi da 1 a 4
–	–	Articolo 189, paragrafo 5
Articolo 97, paragrafo 5	–	Articolo 189, paragrafo 6
Articolo 98	–	Articolo 190
Articolo 111, paragrafo 1	–	Articolo 191, paragrafi 1 e 2
Articolo 111, paragrafo 1 bis	–	Articolo 191, paragrafo 3, lettera a)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, primo comma	–	Articolo 191, paragrafo 3, lettera b)
–	–	Articolo 191, paragrafo 4
–	–	Articolo 191, paragrafo 5, lettera a)
–	–	Articolo 191, paragrafo 5, lettera b)
–	–	Articolo 191, paragrafo 5, lettera c)
Articolo 111, paragrafo 1 quinquies	–	Articolo 191, paragrafo 5, lettere d) e h)
Articolo 111, paragrafo 1 ter, secondo comma, lettere a) e b)	–	Articolo 191, paragrafo 5, lettere e), f) e g)
Articolo 111, paragrafo 1 quater	–	Articolo 191, paragrafo 6
Articolo 111, punto 1 octies), lettera a)	–	Articolo 191, paragrafo 7, lettera a)
Articolo 111, punto 1 octies), lettera c)	–	Articolo 191, paragrafo 7, lettera b)
Articolo 111, punto 1 octies), lettera b)	–	Articolo 191, paragrafo 7, lettera c)
Articolo 111, punto 1 octies), lettera d)	–	Articolo 191, paragrafo 7, lettera d)

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 111, paragrafo 1 nonies	–	Articolo 191, paragrafo 8
Articolo 111, paragrafo 3, primo comma	–	Articolo 191, paragrafo 9
Articolo 111, paragrafo 3, secondo comma	–	Articolo 191, paragrafo 10
Articolo 111, paragrafo 3, terzo comma	–	Articolo 191, paragrafo 11
Articolo 111, paragrafo 4	–	Articolo 191, paragrafo 12
Articolo 111, paragrafo 5, primo comma	–	Articolo 191, paragrafo 13
–	–	Articolo 191, paragrafo 14
Articolo 111, paragrafo 6	–	Articolo 191, paragrafo 15
Articolo 111, paragrafo 7	–	Articolo 191, paragrafo 16
Articolo 111, paragrafo 8	–	Articolo 191, paragrafo 17
–	–	Articolo 192
Articolo 111 bis, primo comma	–	Articolo 193, paragrafo 1, frase introduttiva
–	–	Articolo 193, paragrafo 1, lettere da a) a e)
Articolo 111 bis, secondo comma	–	Articolo 193, paragrafo 2
Articolo 112	–	Articolo 194
Articolo 113	–	Articolo 195

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 114	–	Articolo 196
Articolo 115	–	Articolo 197
Articolo 116, primo comma	–	Articolo 198, paragrafo 1
–	–	Articolo 198, paragrafo 2
Articolo 116, secondo e terzo comma	–	Articolo 198, paragrafi 3 e 4
Articolo 118, paragrafo 1	–	Articolo 198, paragrafo 5
Articolo 117, paragrafo 1	–	Articolo 199, paragrafo 1, frase introduttiva e lettere da a) a f)
–	–	Articolo 199, paragrafo 1, lettera g)
Articolo 117, paragrafi 2 e 3	–	Articolo 199, paragrafi 2 e 3
Articolo 117 bis, paragrafi da 1 a 3	–	Articolo 200
Articolo 118, paragrafo 2	–	Articolo 201
Articolo 126	–	Articolo 202
–	–	Articolo 203
–	–	Articolo 204, paragrafo 1
Articolo 118 quater	–	Articolo 204, paragrafo 2
–	–	Articolo 204, paragrafo 3
Articolo 122	–	Articolo 205
Articolo 123, paragrafi 1, 2, 2 bis e 2 ter	–	Articolo 206, paragrafi 1, 2, 3 e 4
–	–	Articolo 206, paragrafo 5

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 123, paragrafi 2 quater, 3 e 4	–	Articolo 206, paragrafi 6, 7 e 8
Articolo 125	–	Articolo 207
Articolo 126 bis, paragrafi da 1 a 4	–	Articolo 208
Articolo 118 bis, paragrafo 1, e articolo 118 bis, paragrafo 2, primo comma	–	Articolo 209, paragrafo 1, e articolo 209, paragrafo 2, lettere a), b) e c)
–	–	Articolo 209, paragrafo 2, lettere d) ed e)
Articolo 118 bis, paragrafo 2, secondo comma	–	Articolo 209, paragrafo 3
Articolo 127 ter	–	Articolo 210
–	–	Articolo 211
Articolo 126 ter	–	Articolo 212
Articolo 8, paragrafo 2 bis	–	Articolo 213, paragrafo 1, primo comma, lettera a)
Articolo 8, paragrafo 2 ter, primo comma	–	Articolo 213, paragrafo 1, primo comma, lettera b)
Articolo 8, paragrafo 2 ter, secondo comma	–	Articolo 213, paragrafo 1, secondo comma
Articolo 18 bis, paragrafo 1	–	Articolo 213, paragrafo 2
–	–	Articolo 213, paragrafo 3
Articolo 18 bis, paragrafo 2	–	Articolo 213, paragrafo 4
Articolo 20, secondo comma	–	Articolo 213, paragrafo 5
Articolo 40, paragrafo 1 bis, primo comma	–	Articolo 213, paragrafo 6

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 40, paragrafo 3 bis	–	Articolo 213, paragrafo 7
Articolo 48, paragrafo 3	–	Articolo 213, paragrafo 8
Articolo 104, paragrafo 3, terzo comma	–	Articolo 213, paragrafo 9
Articolo 127 quinquies, paragrafo 1	–	Articolo 213, paragrafo 10
Articolo 111 quater	–	Articolo 214
Articolo 127 quater	–	Articolo 215
Articolo 120	–	Articolo 216
Articolo 121, paragrafo 1	–	Articolo 217, paragrafo 1
Articolo 121, paragrafo 2, primo comma	–	Articolo 217, paragrafo 2
Articolo 121, paragrafo 3, primo comma	–	Articolo 217, paragrafo 3
Articolo 121, paragrafo 4	–	Articolo 217, paragrafo 4
–	–	Articolo 217, paragrafo 5
Articolo 121 bis	–	Articolo 218
–	–	Articolo 219
–	–	Articolo 220
–	–	Articolo 221
–	–	Articolo 222
Articolo 129	–	Articolo 223
Articolo 130	–	Articolo 224

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 8, paragrafo 3, primo comma, punti da a) a c)	–	Allegato I, punti 1, 2 e 3
Articolo 8, paragrafo 3, primo comma, lettera c bis)	–	Allegato I, punti 4 e 5
Articolo 8, paragrafo 3, primo comma, lettere da d) a i)	–	Allegato I, punti da 6 a 12
–	–	Allegato I, punto 13
Articolo 8, paragrafo 3, primo comma, lettere da i bis) a m)	–	Allegato I, punti da 14 a 20
–	–	Allegato I, punto 21
Articolo 9	–	Allegato I, punto 22
–	–	Allegato I, punto 23
Allegato I	–	Allegato II
Articolo 49, paragrafi 2 e 3	–	Allegato III, punti 1 e 2
Articolo 50, paragrafo 1	–	Allegato III, punto 3
Articolo 50, paragrafo 2, primo comma	–	Allegato III, punto 4
Articolo 54	–	Allegato IV
Articolo 11, primo comma, punti da 1 a 4.7	–	Allegato V, punti da 1 a 4.7

Direttiva 2001/83/CE	Regolamento (CE) n. 1901/2006	La presente direttiva
Articolo 11, primo comma, punto 4.8, e quarto comma	–	Allegato V, punto 4.8
Articolo 11, primo comma, punti da 4.9 a 12	–	Allegato V, punti da 4.9 a 12
Articolo 59, paragrafo 1, terzo comma	–	Allegato VI, punti da 1 a 7
Articolo 59	–	Allegato VI
–	–	Allegato VII