

Gazzetta ufficiale

ISSN 0378-7028

L 311

44° anno

delle Comunità europee

28 novembre 2001

Edizione
in lingua italiana

Legislazione

Sommario

I Atti per i quali la pubblicazione è una condizione di applicabilità

- ★ **Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari** 1
- ★ **Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano** 67

Prezzo: 24,50 EUR

IT

Gli atti i cui titoli sono stampati in caratteri chiari appartengono alla gestione corrente. Essi sono adottati nel quadro della politica agricola ed hanno generalmente una durata di validità limitata.

I titoli degli altri atti sono stampati in grassetto e preceduti da un asterisco.

Spedizione in abbonamento postale, articolo 2, comma 20/C, legge 662/96 — Milano.

I

(Atti per i quali la pubblicazione è una condizione di applicabilità)

DIRETTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO**del 6 novembre 2001****recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione,

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

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

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 81/851/CEE del Consiglio del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relativa ai medicinali veterinari ⁽³⁾, la direttiva 81/852/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme ed ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari ⁽⁴⁾, la direttiva 90/677/CEE del Consiglio, del 13 dicembre 1990, che estende il campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica ⁽⁵⁾ e la direttiva 92/74/CEE del Consiglio del 22 settembre 1992, che amplia il campo d'applicazione della direttiva 81/851/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali veterinari e che fissa disposizioni complementari per i medicinali omeopatici veterinari ⁽⁶⁾, hanno subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, a fini di razionalità e chiarezza, procedere alla codificazione delle suddette direttive riunendole in un unico testo.

(2) Le normative in materia di produzione e di distribuzione dei medicinali veterinari devono avere come scopo essenziale la tutela della sanità pubblica.

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

(4) Pur se gli Stati membri hanno già talune disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative concernenti i medicinali veterinari, esse divergono su principi fondamentali; tali disposizioni hanno l'effetto di ostacolare gli scambi di medicinali nella Comunità ed hanno quindi un'incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno.

(5) Occorre quindi eliminare questi ostacoli e che per raggiungere tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni.

(6) Ai fini della pubblica sanità e della libera circolazione dei medicinali veterinari, occorre che le competenti autorità dispongano di tutte le informazioni utili relative ai medicinali veterinari autorizzati, sotto forma di prospetti approvati delle caratteristiche di tali prodotti.

(7) Ad eccezione dei medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione comunitaria centralizzata, istituita con il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ⁽⁷⁾, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano motivi fon-

⁽¹⁾ GU C 75 del 15.3.2000, pag. 11.

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

⁽³⁾ GU L 317 del 6.11.1981, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2000/37/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 25).

⁽⁴⁾ GU L 317 del 6.11.1981, pag. 16. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/140/CE della Commissione (GU L 3 del 6.1.2000, pag. 18).

⁽⁵⁾ GU L 373 del 31.12.1990, pag. 26.

⁽⁶⁾ GU L 297 del 13.10.1992, pag. 12.

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

- dati di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la salute delle persone o degli animali o per l'ambiente. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario, per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati. Tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.
- (8) A tal fine è opportuno istituire un comitato per i medicinali veterinari, facente capo all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.
- (9) La presente direttiva costituisce una tappa importante nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali veterinari; a questo scopo saranno necessarie nuove misure che tengano conto dell'esperienza acquisita, soprattutto in seno al comitato per i medicinali veterinari, per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti.
- (10) Gli alimenti medicamentosi non rientrano nel campo d'applicazione della presente direttiva, ma è necessario, per motivi di sanità pubblica ed economici, vietare l'impiego di medicinali non autorizzati per la fabbricazione di detti alimenti.
- (11) I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale. I documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali. In caso negativo la domanda deve essere respinta.
- (12) L'autorizzazione all'immissione in commercio viene rifiutata quando l'effetto terapeutico del medicinale non esiste o è insufficientemente giustificato e per effetto terapeutico s'intende l'effetto promesso dal fabbricante.
- (13) Tale autorizzazione è rifiutata anche quando il tempo d'attesa indicato è insufficiente per eliminare i pericoli per la salute rappresentati dai residui.
- (14) Prima che possa essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario ad azione immunologica, il fabbricante deve dimostrare di poter assicurare la costanza qualitativa da un lotto di produzione all'altra.
- (15) Alle autorità competenti deve inoltre essere attribuita la facoltà di vietare l'impiego di un medicinale veterinario ad azione immunologica quando le reazioni immunologiche degli animali trattati interferiscano con un programma nazionale o comunitario volto a diagnosticare, eradicare o controllare una zoonosi.
- (16) È opportuno fornire innanzi tutto ad i consumatori di medicinali omeopatici un'indicazione molto chiara circa il carattere omeopatico degli stessi nonché sufficienti garanzie di qualità e di innocuità.
- (17) È necessario armonizzare le norme riguardanti la fabbricazione, il controllo e l'ispezione dei medicinali omeopatici veterinari per consentire la circolazione nell'intera Comunità di medicinali sicuri e di buona qualità.
- (18) In considerazione delle caratteristiche particolari dei medicinali omeopatici, quali il loro bassissimo tenore di principi attivi e la difficoltà di applicare loro la convenzionale metodologia statistica relativa alle prove cliniche, appare opportuno istituire una procedura specifica semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici tradizionali immessi in commercio senza indicazioni terapeutiche ed in una forma farmaceutica e un dosaggio che non presentino alcun rischio per gli animali.
- (19) Ad un medicinale omeopatico veterinario immesso in commercio con indicazioni terapeutiche o in una forma che presenti rischi potenziali, da valutarsi in relazione all'effetto terapeutico atteso, si dovrebbero applicare le norme abituali che disciplinano l'autorizzazione ad immettere in commercio un medicinale veterinario; gli Stati membri devono tuttavia poter applicare norme particolari per valutare i risultati delle prove volte ad accertare la sicurezza e l'efficacia di tali medicinali destinati agli animali di compagnia e alle specie esotiche, purché notificchino tali norme alla Commissione.
- (20) Per garantire una migliore tutela della salute umana e animale ed evitare un'inutile duplicazione dei lavori d'istruzione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario, gli Stati membri devono elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale veterinario da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni; inoltre uno Stato membro deve poter sospendere l'istruzione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario già oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.
- (21) Per facilitare la circolazione dei medicinali veterinari ed evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro siano ripetuti in un altro Stato membro, è necessario

- subordinare i medicinali veterinari alle condizioni minime di fabbricazione e di importazione da paesi terzi e di concessione delle corrispondenti autorizzazioni.
- (22) È opportuno garantire la qualità dei medicinali veterinari prodotti nella Comunità richiedendo il rispetto dei principi della buona prassi di fabbricazione per questi medicinali, a prescindere dalla loro destinazione finale.
- (23) È opportuno adottare anche provvedimenti per garantire che i distributori di medicinali veterinari siano autorizzati dagli Stati membri e tengano adeguati registri.
- (24) Norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali veterinari, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo di questi ultimi e quindi per la tutela della sanità pubblica, facilitano la circolazione dei medicinali veterinari in quanto fissano norme comuni per l'esecuzione delle prove e per la costituzione dei fascicoli, consentono alle competenti autorità di pronunciarsi sulla base di prove uniformate e secondo criteri comuni e contribuiscono così a prevenire le divergenze di valutazione.
- (25) È opportuno precisare meglio i casi in cui non occorre fornire i risultati di prove farmacologiche e tossicologiche oppure cliniche per ottenere l'autorizzazione di un medicinale veterinario essenzialmente analogo ad un prodotto innovativo, garantendo nel contempo che le ditte innovatrici non siano messe in posizione di svantaggio; vi sono tuttavia ragioni d'interesse pubblico per non ripetere senza un motivo inderogabile prove svolte sugli animali.
- (26) A seguito dell'instaurazione del mercato interno è possibile soprassedere a controlli specifici che garantiscano la qualità dei medicinali veterinari importati da paesi terzi solo se la Comunità ha già preso le opportune disposizioni per accertarsi che i necessari controlli siano stati effettuati nel paese di esportazione.
- (27) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali veterinari in commercio occorre assicurare il costante adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei sistemi di farmacovigilanza nella Comunità.
- (28) Ai fini della tutela della salute pubblica occorre raccogliere e valutare i dati pertinenti sugli effetti collaterali negativi nei soggetti umani correlati all'uso di medicinali veterinari.
- (29) I sistemi di farmacovigilanza devono tenere in considerazione i dati relativi alla scarsa efficacia.
- (30) La raccolta di informazioni sugli effetti collaterali negativi dovuti a un uso off-label dei medicinali, sugli studi relativi alla validità dei tempi di attesa e sugli eventuali problemi per l'ambiente può contribuire a migliorare il controllo regolare del corretto uso dei medicinali veterinari.
- (31) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni, della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.
- (32) L'uso sempre più frequente degli strumenti elettronici di comunicazione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari in commercio nella Comunità è finalizzato a centralizzare in un unico punto le informazioni al riguardo e a garantire al contempo che tali informazioni siano condivise tra tutte le autorità competenti degli Stati membri.
- (33) È nell'interesse della Comunità garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.
- (34) È opportuno che i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio effettuino una farmacovigilanza attiva e responsabile sui medicinali veterinari che immettono sul mercato.
- (35) È opportuno adottare le misure necessarie per l'applicazione della presente direttiva conformemente all'articolo 2 della decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze d'esecuzione conferite alla Commissione ⁽¹⁾.
- (36) Per migliorare la tutela della sanità pubblica occorre specificare che gli alimenti destinati al consumo umano non possono provenire da animali soggetti a prove cliniche di medicinali veterinari, salvo sia stato stabilito un livello massimo per i residui dei medicinali veterinari in questione, a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, del 26 giugno 1990, che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale ⁽²⁾.
- (37) Alla Commissione deve essere conferita la competenza per adottare le necessarie modificazioni dell'allegato I, al fine di adattarlo al progresso scientifico e tecnico.
-
- ⁽¹⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.
⁽²⁾ GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1. Regolamento modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1274/2001 della Commissione (GU L 175 del 28.6.2001, pag. 14).

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

— chimica, come:

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

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

TITOLO I

DEFINIZIONI

Articolo 1

Ai fini della presente direttiva, si intende per:

1) *Specialità medicinale*:

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

2) *Medicinale veterinario*:

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

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

3) *Medicinale veterinario prefabbricato*:

qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo e che non corrisponde alla definizione delle specialità medicinali, immesso in commercio in una forma farmaceutica che può essere usata senza trasformazione.

4) *Sostanza*:

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

— umana, come:

il sangue umano e suoi derivati,

— animale come:

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

— vegetale, come:

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

5) *Premiscela per alimenti medicamentosi*:

qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di alimenti medicamentosi.

6) *Alimenti medicamentosi*:

qualsiasi miscela di medicinale (medicinali) veterinario (veterinari) e alimento (alimenti) preparata prima della sua immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, a motivo delle sue proprietà curative o preventive o delle altre proprietà del medicinale, di cui al punto 2.

7) *Medicinali veterinari ad azione immunologica*:

i medicinali veterinari somministrati agli animali allo scopo di indurre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria.

8) *Medicinale omeopatico veterinario*:

ogni medicinale veterinario ottenuto da prodotti, sostanze o composti denominati «materiali di partenza omeopatici» secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri.

Un medicinale omeopatico veterinario può contenere anche più principi.

9) *Tempo di attesa*:

intervallo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario all'animale nelle normali condizioni d'uso e l'ottenimento dei prodotti alimentari dall'animale in questione, per garantire che detti prodotti non contengano residui in quantità superiori ai limiti massimi fissati a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90.

10) *Effetto collaterale negativo*:

la reazione nociva e non voluta che si verifica alle dosi normalmente somministrate all'animale per la profilassi, la diagnosi o la terapia di un'affezione o per modificare una funzione fisiologica.

11) *Effetto collaterale negativo su soggetto umano*:

la reazione nociva e non voluta che si verifica in un soggetto umano a seguito dell'esposizione ad un medicinale veterinario.

12) *Grave effetto collaterale negativo:*

l'effetto collaterale negativo che provoca il decesso o mette in pericolo la vita di un animale, ne provoca disabilità o incapacità significativa o rappresenta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi nell'animale trattato.

13) *Effetto collaterale negativo inatteso:*

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

14) *Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:*

le relazioni periodiche che contengono le informazioni specificate nell'articolo 75.

15) *Studi sui controlli post-immissione in commercio:*

gli studi farmacoepidemiologici o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio, allo scopo di identificare e valutare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale veterinario per il quale è stata già rilasciata un'autorizzazione.

16) *Uso off-label:*

l'uso di un medicinale veterinario, che non è conforme a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario.

17) *Distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari:*

ogni attività che comporta l'acquisto, la vendita, l'importazione, l'esportazione o qualsiasi altra transazione commerciale avente per oggetto medicinali veterinari, a fini di lucro o meno, escludendo:

- la fornitura, da parte di un fabbricante, di medicinali veterinari che lui stesso ha fabbricato,
- le forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di persone all'uopo autorizzate a norma dell'articolo 66.

18) *Agenzia:*

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

19) *Rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente:*

ogni rischio legato alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario.

TITOLO II

CAMPO DI APPLICAZIONE

Articolo 2

Le disposizioni della presente direttiva si applicano ai medicinali veterinari destinati ad essere immessi in commercio, siano essi presentati segnatamente sotto forma di medicinali, medicinali veterinari prefabbricati o di premiscele per alimenti medicamentosi.

Articolo 3

Le disposizioni della presente direttiva non si applicano:

- 1) agli alimenti medicamentosi come definiti dalla direttiva 90/167/CEE del Consiglio, del 26 marzo 1990, che stabilisce le condizioni di preparazione, immissione sul mercato e utilizzazione dei mangimi medicali nella Comunità ⁽¹⁾.

Tuttavia, gli alimenti medicamentosi possono essere preparati solo utilizzando premiscele per alimenti medicamentosi autorizzate conformemente alla presente direttiva;

- 2) ai medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati, prodotti con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un animale o da animali provenienti da uno stesso allevamento ed impiegati per trattare tale animale o tale allevamento, nella stessa località;
- 3) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione destinata ad un determinato animale (detti formula magistrale);
- 4) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale (detti formula officinale);
- 5) ai medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;
- 6) agli additivi previsti dalla direttiva 70/524/CEE del Consiglio, del 23 novembre 1970, relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali ⁽²⁾, incorporati negli alimenti per gli animali e negli alimenti complementari per gli animali conformemente a detta direttiva.

Tuttavia gli Stati membri, nell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera c), e paragrafo 2, possono prendere in considerazione i medicinali di cui ai punti 3 e 4 del primo comma.

Articolo 4

1. Gli Stati membri possono prevedere che la presente direttiva non si applichi ai medicinali veterinari ad azione immunologica non inattivati fabbricati con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un animale o da animali provenienti da uno stesso allevamento ed impiegati per trattare tale animale o tale allevamento, nella stessa località.

⁽¹⁾ GU L 92 del 7.4.1990, pag. 42.

⁽²⁾ GU L 270 del 14.12.1970, pag. 1. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 45/1999 della Commissione (GU L 6 del 12.1.1999, pag. 3).

2. Per i medicinali veterinari destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci di acquario, gli uccelli domestici, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario ed i piccoli roditori, gli Stati membri possono ammettere nei rispettivi territori talune deroghe agli articoli 5, 7 e 8, qualora detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e vengano presi tutti i provvedimenti opportuni per evitare un'utilizzazione abusiva di tali medicinali per altri animali.

TITOLO III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

CAPO I

Autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 5

Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza aver ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità competente di detto Stato membro a norma della presente direttiva oppure a norma del regolamento (CEE) n. 2309/93.

Articolo 6

Affinché un medicinale veterinario possa essere oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio ai fini di una somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti, le sostanze attive ivi contenute devono figurare nell'allegato I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90.

Articolo 7

Quando la situazione sanitaria lo richiede, uno Stato membro può autorizzare l'immissione in commercio o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari autorizzati in un altro Stato membro conformemente alla presente direttiva.

Articolo 8

In caso di malattie epidemiche gravi, gli Stati membri possono temporaneamente permettere l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica senza preventiva autorizzazione all'immissione in commercio, in assenza di medicinali appropriati e dopo aver informato la Commissione delle condizioni di impiego particolareggiate.

Articolo 9

Nessun medicinale veterinario può essere somministrato agli animali se non è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio, salvo che si tratti delle prove di medicinali veterinari di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), accettate dalle competenti autorità nazionali, previa notificazione o autorizzazione conformemente alla normativa nazionale vigente.

Articolo 10

1. A titolo eccezionale, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati per un determinato morbo, in particolare al fine di evitare agli animali sofferenze inaccettabili, gli Stati membri possono consentire che ad uno o pochi animali di un'azienda determinata sia somministrato, da un veterinario ovvero sotto la sua diretta responsabilità, uno dei seguenti medicinali:

- a) un medicinale veterinario il cui impiego sia autorizzato nello Stato membro interessato a norma della presente direttiva o del regolamento (CEE) n. 2309/93 per un'altra specie animale o per altri animali della stessa specie, ma per un'altra affezione;
- b) in mancanza del medicinale di cui alla lettera a), un medicinale di impiego umano autorizzato nello Stato membro interessato a norma della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽¹⁾ o a norma del regolamento (CEE) n. 2309/93;
- c) in mancanza del medicinale di cui alla lettera b), ed entro i limiti imposti dalla normativa dello Stato membro in questione, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da una persona autorizzata secondo la legislazione nazionale, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione.

Ai fini del primo comma, l'espressione «ad uno o a pochi animali di un'azienda determinata» comprende anche gli animali di compagnia e deve essere interpretata in maniera più elastica per le specie animali minori od esotiche che non producono alimenti.

2. Il paragrafo 1 si applica a condizione che il medicinale, se somministrato agli animali destinati alla produzione di alimenti, contenga soltanto sostanze presenti in un medicinale veterinario autorizzato per tali animali nello Stato membro in questione e il veterinario responsabile specifichi un appropriato tempo d'attesa per tali animali.

I tempi di attesa specificati, a meno che non siano indicati sul medicinale impiegato per le specie interessate, non possono essere inferiori a quanto segue:

7 giorni:	per le uova
7 giorni:	per il latte
28 giorni:	per le carni di pollame e mammiferi, inclusi grasso e frattaglie
500 gradi/giorno:	per le carni di pesce

⁽¹⁾ Vedi pag. 67 della presente Gazzetta ufficiale.

Nel caso di un medicinale omeopatico veterinario con un contenuto di principio attivo presente in una concentrazione pari o inferiore a una parte per milione il tempo d'attesa di cui al primo comma è ridotto a zero.

Articolo 11

Il veterinario, qualora applichi le disposizioni dell'articolo 10, tiene un'adeguata registrazione di tutte le opportune informazioni, quali la data dell'esame degli animali, l'identificazione del proprietario, il numero di animali trattati, la diagnosi clinica, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento ed i tempi di attesa raccomandati. Egli tiene questa documentazione a disposizione delle autorità competenti, a fini d'ispezione, per almeno tre anni. Gli Stati membri possono estendere questo obbligo ad animali non destinati alla produzione di alimenti.

Articolo 12

1. Salvo che non ricorra il caso della procedura centralizzata istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93, la domanda di un'autorizzazione all'immissione in commercio viene presentata alle competenti autorità dello Stato membro interessato.

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

3. La domanda è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati conformemente all'allegato I:

- a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del richiedente e, all'occorrenza, dei fabbricanti interessati e delle località nelle quali ha luogo l'attività produttiva;
- b) denominazione del medicinale veterinario (denominazione di fantasia, denominazione corrente, accompagnata o meno da un marchio o dal nome del fabbricante, o denominazione scientifica o formula, accompagnata o meno da un marchio o dal nome del fabbricante);
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario in termini usuali, escluse le formule chimiche grezze, unitamente alla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, ove tale denominazione esista;
- d) descrizione del metodo di fabbricazione;
- e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;
- f) posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e data di scadenza per l'utilizzazione;
- g) se del caso, spiegazioni sulle misure di precauzione e di sicurezza da prendersi per il magazzinaggio del prodotto,

nel corso della somministrazione ad animali e per l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad una indicazione dei rischi potenziali che il prodotto presenta per l'ambiente e per la salute dell'uomo, degli animali e delle piante;

- h) indicazione del tempo di attesa; all'occorrenza, il richiedente propone e giustifica un livello limite dei residui tale da poter essere ammesso negli alimenti senza rischi per il consumatore, unitamente ai metodi di analisi ordinari che possano essere utilizzati dalle autorità competenti per l'individuazione dei residui;
 - i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante (analisi qualitativa e quantitativa dei componenti del prodotto finito; prove specifiche, ad esempio prove di sterilità; ricerca delle sostanze pirogene; ricerca di metalli pesanti; prove di stabilità; prove biologiche e di tossicità; controlli dei prodotti intermedi della fabbricazione);
 - j) risultati delle prove:
 - fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche,
 - tossicologiche e farmacologiche,
 - cliniche;
 - k) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, conformemente all'articolo 14, uno o più campioni o modelli del supporto di vendita unitamente al foglietto illustrativo;
 - l) un documento da cui risulti che nel suo paese il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;
 - m) copia di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio ottenute in un altro Stato membro o in un paese terzo per il medicinale veterinario di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 14 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 25, copia del foglietto illustrativo proposto, nonché i particolari delle decisioni di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.
- Queste informazioni sono aggiornate regolarmente;
- n) nel caso di medicinali contenenti nuove sostanze attive non citate negli allegati I, II e III del regolamento (CEE) n. 2377/90, una copia dei documenti presentati alla Commissione conformemente all'allegato V di detto regolamento.

Articolo 13

1. In deroga all'articolo 12, paragrafo 3 lettera j), e salva la normativa a tutela della proprietà industriale e commerciale:

- a) il richiedente non è tenuto a fornire il risultato delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche qualora possa dimostrare:
 - i) che il medicinale veterinario risulta sostanzialmente analogo ad un medicinale il cui impiego è autorizzato nello Stato membro nel quale è stata presentata la domanda e che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario originale ha acconsentito a che i riferimenti tossicologici, farmacologici e/o clinici contenuti nel fascicolo relativo allo stesso medicinale veterinario originale venissero utilizzati anche nell'esame della domanda in questione;
 - ii) ovvero, mediante una bibliografia scientifica dettagliata, che il componente o i componenti del medicinale veterinario in questione hanno un impiego consolidato nella prassi farmaceutica nonché un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di innocuità;
 - iii) ovvero, che il medicinale veterinario è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato, secondo le disposizioni comunitarie in vigore, da almeno sei anni nella Comunità e immesso in commercio nello Stato membro interessato della domanda. Questo periodo è portato a dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia autorizzato in virtù della procedura istituita dall'articolo 2, paragrafo 5, della direttiva 87/22/CEE del Consiglio ⁽¹⁾. Inoltre, uno Stato membro può altresì estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio nel suo territorio se ritiene che le esigenze della sanità pubblica lo richiedano. Gli Stati membri possono non applicare il periodo di sei anni oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il medicinale originale;
- b) nel caso di medicinali veterinari nuovi che contengano componenti noti ma non ancora associati a scopo terapeutico, vanno forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche riguardanti detta associazione ma non occorre fornire la documentazione relativa a ogni singolo componente.

2. L'allegato I si applica per analogia qualora sia presentata una bibliografia scientifica dettagliata, in forza del paragrafo 1, lettera a), ii).

Articolo 14

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le seguenti informazioni:

- 1) denominazione del medicinale veterinario;

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

- 2) composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia fondamentale per una corretta somministrazione del medicinale. Qualora sia possibile, va utilizzata la denominazione internazionale comune raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ed in caso contrario la consueta denominazione comune o la descrizione chimica;
- 3) forma farmaceutica;
- 4) proprietà farmacologiche e, se ed in quanto tali informazioni risultino utili a fini terapeutici, particolari di natura farmacocinetica;
- 5) informazioni cliniche:
 - 5.1 specie cui è destinato il farmaco;
 - 5.2 indicazioni per l'utilizzazione, precisando le specie cui si applicano;
 - 5.3 controindicazioni;
 - 5.4 effetti collaterali negativi (frequenza e gravità);
 - 5.5 precauzioni speciali da prendere per l'impiego;
 - 5.6 impiego nel corso della gravidanza e dell'allattamento;
 - 5.7 interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;
 - 5.8 posologia e metodo di somministrazione;
 - 5.9 dose eccessiva (sintomi, procedura di emergenza e antidoti) (se necessario);
 - 5.10 avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;
 - 5.11 tempi d'attesa;
 - 5.12 precauzioni speciali che la persona che somministra il medicinale agli animali deve prendere;
- 6) informazioni farmaceutiche:
 - 6.1 incompatibilità (gravi);
 - 6.2 data di scadenza per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale e dopo che il recipiente che lo contiene è stato aperto per la prima volta;
 - 6.3 precauzioni speciali da prendere per il magazzinaggio;
 - 6.4 natura e contenuto del recipiente;
 - 6.5 eventuali precauzioni speciali da prendere per eliminare il medicinale inutilizzato o materiali di rifiuto;
- 7) nome o denominazione sociale e domicilio o sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 15

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché i documenti e le informazioni di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettere h), i) e j), e all'articolo 13, paragrafo 1, siano elaborati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, prima di essere presentati alle autorità competenti.

Tali documenti e informazioni sono firmati dagli esperti suddetti.

2. Secondo la qualifica, la funzione degli esperti consiste in quanto segue:

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

b) descrivere gli accertamenti da essi fatti conformemente all'allegato I e dichiarare:

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

ii) per il farmacologo nonché per lo specialista avente le competenze adeguate:

— quale è la tossicità del medicinale e quali sono le proprietà farmacologiche constatate,

— se, previa somministrazione del medicinale veterinario alle normali condizioni di impiego e osservanza del tempo di attesa indicato, i prodotti alimentari provenienti dagli animali trattati non contengono residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

iii) per il clinico, se ha potuto riscontrare sugli animali trattati con il medicinale gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal fabbricante in applicazione degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, se il medicinale è ben tollerato, quale posologia egli consiglia e quali sono le eventuali controindicazioni e gli effetti collaterali negativi;

c) giustificare l'eventuale ricorso alla documentazione bibliografica di cui all'articolo 13, paragrafo 1, lettera a), ii).

3. Le relazioni particolareggiate degli esperti fanno parte del fascicolo che il richiedente presenta alle competenti autorità. Ogni relazione è corredata di un breve «curriculum vitae» dell'esperto che l'ha redatta.

CAPO 2

Disposizioni speciali relative ai medicinali veterinari omeopatici

Articolo 16

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali veterinari omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità siano registrati od autorizzati in conformità dell'articolo 17, paragrafi 1 e 2 e degli articoli 18 e 19. Ogni Stato membro tiene debitamente conto delle registrazioni e autorizzazioni già rilasciate da un altro Stato membro.

2. Uno Stato membro può astenersi dall'istituire una procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici veterinari di cui all'articolo 17, paragrafi 1 e 2. Esso ne informa la Commissione. In tal caso lo Stato membro deve consentire l'impiego sul proprio territorio dei medicinali registrati da altri Stati membri a norma dell'articolo 17, paragrafi 1 e 2, e dell'articolo 18.

Articolo 17

1. Sono soggetti ad autorizzazione tramite una specifica procedura semplificata di registrazione soltanto i medicinali omeopatici veterinari che soddisfano a tutte le condizioni seguenti:

— essere previsti per la somministrazione ad animali di compagnia o a specie esotiche animali non destinate alla produzione di alimenti,

— via di somministrazione descritta dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri,

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

— grado di diluizione tale da garantire l'innocuità del medicinale; in particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10 000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per i principi attivi la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

Gli Stati membri stabiliscono, all'atto della registrazione, la classificazione in materia di fornitura del medicinale.

2. Alla procedura specifica semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici veterinari di cui al paragrafo 1, eccezion fatta per la prova dell'effetto terapeutico, si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti dal capo 3, ad esclusione dell'articolo 25.

3. Per i medicinali omeopatici veterinari registrati in conformità del paragrafo 1 del presente articolo o, eventualmente ammessi in base all'articolo 16, paragrafo 2, non è richiesta la prova dell'effetto terapeutico.

Articolo 18

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

- denominazione scientifica o altra denominazione figurante in una farmacopea dei materiali di partenza omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare,
- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno,
- fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione seguiti,
- autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto,
- copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri,
- uno o più campioni o modelli dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare,
- dati concernenti la stabilità del medicinale.

Articolo 19

1. I medicinali omeopatici veterinari non rientranti nell'ambito dell'articolo 17, paragrafo 1, sono autorizzati a norma degli articoli da 12 a 15 ed a norma del capo 3.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere nel proprio territorio norme particolari per le prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche dei medicinali veterinari omeopatici non contemplati all'articolo 17, paragrafo 1, previsti per la somministrazione agli animali di compagnia e alle specie esotiche animali non destinate alla produzione di alimenti, conformemente ai principi e alle caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro.

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

Articolo 20

Il presente capo non si applica ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Le disposizioni dei titoli VI e VII si applicano anche ai medicinali omeopatici veterinari.

CAPO 3

Procedure relative all'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 21

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

2. Qualora uno Stato membro rilevi che una domanda di autorizzazione è già effettivamente all'esame in un altro Stato membro per quanto riguarda il medicinale veterinario, lo Stato membro interessato può decidere di sospendere l'esame approfondito della domanda in attesa della relazione di valutazione elaborata dall'altro Stato membro in conformità dell'articolo 25, paragrafo 4.

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

Articolo 22

Quando uno Stato membro è informato a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera m), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale veterinario oggetto di domanda di autorizzazione nello Stato membro interessato, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione di cui all'articolo 25, paragrafo 4.

Entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione lo Stato membro interessato riconosce la decisione del primo Stato membro e il riassunto delle caratteristiche del prodotto da esso approvato oppure, se ritiene che l'autorizzazione del medicinale veterinario possa presentare un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente, applica le procedure di cui agli articoli da 33 a 38.

Articolo 23

Per istruire la domanda presentata a norma degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, l'autorità competente di uno Stato membro procede come segue:

- 1) verifica la conformità del fascicolo presentato con l'articolo 12 e l'articolo 13, paragrafo 1, ed esamina, in base alle relazioni elaborate dagli esperti conformemente all'articolo 15, paragrafi 2 e 3, se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 2) può sottoporre il medicinale veterinario, le sue materie prime ed eventualmente i prodotti intermedi od altri componenti al controllo di un laboratorio statale o di un laboratorio all'uopo designato e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo conformemente all'articolo 12, paragrafo 3, lettera i), siano soddisfacenti;
- 3) può eventualmente esigere che il richiedente completi il fascicolo per quanto riguarda gli elementi di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, paragrafo 1. Quando l'autorità competente si avvale di questa facoltà, i termini di cui all'articolo 21 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti, detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per spiegarsi verbalmente o per iscritto;
- 4) può esigere che il richiedente presenti sostanze in quantitativi necessari per controllare il metodo analitico di rilevazione proposto dal richiedente a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera h), e per applicarlo nelle prove ordinarie intese a rilevare la presenza di residui dei medicinali veterinari in questione.

Articolo 24

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni ai seguenti fini:

- a) che le autorità competenti si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 12, paragrafo 3, lettera i);
- b) che le autorità competenti possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi, in casi comprovati, a far eseguire da terzi talune fasi della fabbricazione e alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche in tali stabilimenti.

Articolo 25

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

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

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

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

Articolo 26

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere accompagnata dall'obbligo, per il titolare, di riportare sul recipiente o sulla confezione esterna e sul foglietto illustrativo, ove quest'ultimo sia prescritto, altre informazioni fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese le precauzioni particolari di impiego ed altre avvertenze risultanti dalle prove cliniche e farmacologiche di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera j) e all'articolo 13, paragrafo 1, o che, dopo l'immissione in commercio, risultino dall'esperienza fatta durante l'impiego del medicinale veterinario.

2. L'autorizzazione può essere anche accompagnata dall'obbligo di introdurre nel medicinale veterinario una sostanza di marcatura.

3. In circostanze eccezionali e sentito il richiedente, l'autorizzazione può essere soggetta a taluni obblighi specifici, compresa una revisione annuale, aventi i seguenti scopi:

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

Tali decisioni eccezionali vengono prese solo per motivi obiettivi e verificabili.

Articolo 27

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettere d) e i), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

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

2. A richiesta dell'autorità competente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio procede anche al riesame dei metodi analitici di rilevazione di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera h), e propone le modificazioni eventualmente necessarie per tener conto del progresso scientifico e tecnico.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa immediatamente l'autorità competente di qualsiasi nuova informazione che possa comportare modificazioni delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, paragrafo 1, ovvero del riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto. In particolare, egli informa immediatamente l'autorità competente di divieti o restrizioni imposte dall'autorità competente di uno qualsiasi dei paesi nei quali il medicinale veterinario è immesso in commercio e di qualsiasi grave ed inatteso effetto collaterale negativo che si verifichi negli animali o nell'uomo.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha l'obbligo di registrare tutti gli effetti collaterali negativi che si verificano nell'uomo o negli animali. Le registrazioni sono conservate per almeno cinque anni e poste a disposizione delle competenti autorità che ne facciano richiesta.

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa immediatamente le competenti autorità, onde ottenere l'autorizzazione in merito a qualsiasi modificazione che intenda apportare alle informazioni ed ai documenti di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, paragrafo 1.

Articolo 28

L'autorizzazione ha una durata di validità di cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali su domanda del titolare presentata almeno tre mesi prima della scadenza e previo esame di un fascicolo che aggiorna le informazioni comunicate in precedenza.

Articolo 29

L'autorizzazione fa salva la responsabilità di diritto comune del fabbricante e, se del caso, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 30

L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, paragrafo 1, risulti una delle circostanze seguenti:

- a) il medicinale veterinario è nocivo alle condizioni di impiego indicate nella domanda di autorizzazione;
- b) l'effetto terapeutico del medicinale veterinario sulla specie animale oggetto del trattamento è assente o è insufficientemente documentato dal richiedente;
- c) il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di attesa indicato dal richiedente è insufficiente affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui potenzialmente pericolosi per la salute del consumatore ovvero è insufficientemente documentato;

e) il medicinale veterinario è presentato per un impiego vietato da altre norme comunitarie.

Tuttavia, in attesa della disciplina comunitaria, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della sanità pubblica, dei consumatori o della salute degli animali.

L'autorizzazione è altresì rifiutata se la documentazione presentata alle autorità competenti non è conforme all'articolo 12, all'articolo 13, paragrafo 1, e all'articolo 15.

CAPO 4

Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni

Articolo 31

1. Allo scopo di agevolare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri riguardo all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari sulla base di criteri scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia e allo scopo di realizzare in tal modo la libera circolazione dei medicinali veterinari nella Comunità, è istituito un comitato per i medicinali veterinari (in prosieguo: «il comitato»). Detto comitato fa parte dell'Agenzia.

2. Oltre agli altri compiti conferitigli dal diritto comunitario, il comitato esamina tutte le questioni riguardanti il rilascio, la modifica, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario, ad esso sottoposte conformemente alla presente direttiva. Esso può egualmente esaminare ogni questione relativa alle prove su medicinali veterinari.

3. Il comitato stabilisce il proprio regolamento interno.

Articolo 32

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

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una relazione di valutazione in

merito al medicinale di cui trattasi o, eventualmente, di aggiornare la relazione di valutazione che già esistesse. Detto Stato membro elabora la relazione di valutazione ovvero la aggiorna entro novanta giorni dalla ricezione della domanda.

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

2. Affinché un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da uno Stato membro sia riconosciuta da uno o più Stati membri in base alla procedura prevista dal presente capo, il titolare dell'autorizzazione presenta domanda alle autorità competenti degli Stati membri interessati, allegandovi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 12, all'articolo 13, paragrafo 1, all'articolo 14 e all'articolo 25. Egli dichiara che tale fascicolo è identico a quello accettato dallo Stato membro di riferimento, ovvero indica qualsiasi eventuale aggiunta o modificazione. In quest'ultima ipotesi, egli attesta che il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto a norma dell'articolo 14 è identico a quello accettato dallo Stato membro di riferimento in conformità dell'articolo 25. Inoltre, egli attesta che tutti i fascicoli presentati nell'ambito di detta procedura sono identici.

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

4. Salvo nel caso eccezionale previsto all'articolo 33, paragrafo 1, ciascuno Stato membro riconosce l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro di riferimento entro novanta giorni dalla ricezione della domanda e della relazione di valutazione. Esso ne informa lo Stato membro di riferimento, gli altri Stati membri interessati alla domanda, l'Agenzia ed il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 33

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

2. Tutti gli Stati membri interessati si adoperano il più possibile per giungere ad un accordo sulle misure da prendere in merito alla domanda. Essi consentono al richiedente di presen-

tare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Tuttavia, se entro il termine di cui all'articolo 32, paragrafo 4, non hanno raggiunto un accordo, gli Stati membri ne informano immediatamente l'Agenzia allo scopo di adire il comitato per l'applicazione della procedura di cui all'articolo 36.

3. Entro il termine di cui all'articolo 32, paragrafo 4, gli Stati membri interessati trasmettono al comitato una relazione particolareggiata delle questioni sulle quali non hanno raggiunto un accordo, specificando i motivi del disaccordo. Copia di queste informazioni è inviata al richiedente.

4. Non appena è stato informato del rinvio della questione al comitato, il richiedente trasmette immediatamente allo stesso copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 32, paragrafo 2.

Articolo 34

Quando uno stesso medicinale veterinario è stato oggetto di varie domande di autorizzazione all'immissione in commercio, presentate a norma dell'articolo 12, dell'articolo 13, paragrafo 1, e dell'articolo 14, e quando uno o più Stati membri hanno emesso decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale, alla sospensione o alla revoca della medesima, uno Stato membro o la Commissione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 36.

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

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

Articolo 35

In casi particolari aventi interesse comunitario, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 36 prima che sia stata presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni di autorizzazione rivelatasi necessaria in particolare per tener conto delle informazioni raccolte conformemente al titolo VII.

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

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

Articolo 36

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

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato a norma degli articoli 34 e 35, il termine può essere prorogato di altri novanta giorni.

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

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

3. Nei casi di cui agli articoli 33 e 34 il comitato, prima di emettere un parere, dà facoltà al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare esplicazioni scritte o orali.

Nel caso di cui all'articolo 35, il titolare dell'autorizzazione può essere invitato a presentare esplicazioni orali o scritte.

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

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

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

- la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione,
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente a norma dell'articolo 14 deve essere modificato,
- l'autorizzazione deve essere subordinata a determinate condizioni, con riferimento alle condizioni considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale veterinario, inclusa la farmacovigilanza,
- un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, modificata o revocata.

Entro quindici giorni dalla ricezione del parere il titolare dell'autorizzazione può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare ricorso. In tal caso egli trasmette all'Agenzia una motivazione particolareggiata del suo ricorso entro ses-

santa giorni dalla ricezione del parere. Entro sessanta giorni dalla ricezione dei motivi del ricorso, il comitato decide se rivedere il proprio parere e le conclusioni sul ricorso devono essere allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5.

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

In caso di parere favorevole al rilascio o alla conferma di un'autorizzazione del medicinale veterinario, al parere vanno allegati i seguenti documenti:

- a) il progetto di riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui all'articolo 14; ove necessario esso comprende le eventuali differenze tra le condizioni veterinarie esistenti negli Stati membri;
- b) eventuali condizioni cui è soggetta l'autorizzazione a norma del paragrafo 4.

Articolo 37

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

Qualora il progetto di decisione preveda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, vanno allegati i documenti di cui all'articolo 36, paragrafo 5, secondo comma, lettere a) e b).

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

Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente.

Articolo 38

1. La decisione definitiva sulla domanda è adottata secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

2. Il regolamento interno del comitato permanente istituito dall'articolo 89, paragrafo 1, viene modificato per tener conto delle competenze conferite dal presente capo.

Le modificazioni prevedono quanto segue:

- tranne nei casi di cui all'articolo 37, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto,

- agli Stati membri è concesso un periodo di almeno ventotto giorni per trasmettere alla Commissione osservazioni scritte sul progetto di decisione,
- gli Stati membri possono richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente, fornendo una motivazione particolareggiata.

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

La Commissione adotta le disposizioni necessarie per l'applicazione del presente paragrafo secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

3. La decisione di cui al paragrafo 1 è inviata agli Stati membri interessati e comunicata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri rilasciano o revocano l'autorizzazione, ovvero ne modificano le condizioni secondo quanto previsto dalla decisione, entro trenta giorni dalla notificazione. Essi ne informano la Commissione e l'agenzia.

Articolo 39

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

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

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

La Commissione adotta i provvedimenti sotto forma di regolamento di esecuzione secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38 si applicano, per analogia, alle modificazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Articolo 40

1. Se uno Stato membro ritiene necessario, per la tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, modificare le condizioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, oppure

sospendere o revocare l'autorizzazione, esso ne informa immediatamente l'Agenzia, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38.

2. Salvo il disposto dell'articolo 35, in casi eccezionali, quando è indispensabile un provvedimento urgente a tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, e fino a quando non sia stata presa una decisione definitiva, uno Stato membro può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale veterinario interessato nel suo territorio. Esso informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo, dei motivi che lo hanno indotto a prendere tale decisione.

Articolo 41

Gli articoli 38 e 39 si applicano, per analogia, ai medicinali veterinari autorizzati dagli Stati membri a seguito del parere del comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità dell'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

Articolo 42

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

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

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

Articolo 43

Le disposizioni degli articoli da 31 a 38 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

TITOLO IV

FABBRICAZIONE ED IMPORTAZIONE

Articolo 44

1. Gli Stati membri prendono tutte le misure opportune per garantire che la fabbricazione dei medicinali veterinari sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione alla fabbricazione è prescritta anche nel caso in cui i medicinali veterinari fabbricati siano destinati all'esportazione.

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

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

3. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per le importazioni in provenienza da paesi terzi in uno Stato membro; pertanto il presente titolo e l'articolo 83 si applicano a tali importazioni nella stessa misura in cui si applicano alla fabbricazione.

Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure per garantire che i medicinali veterinari immessi nel loro territorio in provenienza da un paese terzo e destinati ad un altro Stato membro siano muniti di una copia dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1.

Articolo 45

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

- a) specificare i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;
- b) disporre, per la fabbricazione o l'importazione delle stesse, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e ciò nell'osservanza dell'articolo 24;
- c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 52.

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

Articolo 46

1. L'autorità competente dello Stato membro concede l'autorizzazione di fabbricazione soltanto dopo essersi accertata, mediante un'indagine condotta dai suoi agenti, che le informazioni fornite a norma dell'articolo 45 sono esatte.

2. Per garantire l'osservanza delle condizioni di cui all'articolo 45, l'autorizzazione può essere accompagnata da taluni obblighi imposti all'atto della sua concessione o successivamente.

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

Articolo 47

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la durata del procedimento per il rilascio dell'autorizza-

zione di fabbricazione non superi i novanta giorni dalla data del ricevimento della domanda da parte delle autorità competenti.

Articolo 48

Qualora il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione chieda di modificare una delle condizioni di cui all'articolo 45, primo comma, lettere a) e b), la durata del procedimento concernente tale domanda non dovrà eccedere i 30 giorni. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

Articolo 49

L'autorità competente dello Stato membro può esigere dal richiedente ulteriori dettagli riguardo alle informazioni fornite in applicazione dell'articolo 45 e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 52; allorché le autorità competenti si avvalgono di tale facoltà, i termini previsti agli articoli 47 e 48 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti.

Articolo 50

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

- a) disporre del personale in possesso dei requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;
- b) vendere i medicinali veterinari autorizzati soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati;
- c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modifica che egli desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 45; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 52;
- d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;
- e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 52, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
- f) conformarsi ai principi ed alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari fissati dal diritto comunitario;
- g) registrare in modo particolareggiato tutti i medicinali veterinari da esso forniti, compresi i campioni, in conformità della legislazione del paese della loro destinazione. Per ogni transazione commerciale, che comporti o meno un pagamento, sono registrate almeno le seguenti informazioni:

— data,

— nome del medicinale veterinario,

- quantità fornita,
- nome ed indirizzo del destinatario,
- numero del lotto.

Queste registrazioni sono tenute a disposizione della competente autorità per almeno tre anni, a fini d'ispezione.

Articolo 51

I principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali veterinari di cui all'articolo 50, lettera f), sono adottati sotto forma di direttiva, secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

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

Articolo 52

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa di almeno una persona qualificata conforme all'articolo 53, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 55.

2. Il titolare dell'autorizzazione che possiede personalmente i requisiti previsti dall'articolo 53 può assumere la responsabilità di cui al paragrafo 1.

Articolo 53

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 52 possieda i requisiti minimi di qualificazione di cui ai paragrafi 2 e 3.

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

Tuttavia la durata minima del ciclo di formazione universitaria può essere ridotta a 3 anni e mezzo qualora il ciclo di formazione sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica della durata minima di un anno, che comprenda un tirocinio di almeno sei mesi in un laboratorio aperto al pubblico e sia comprovato da un esame a livello universitario.

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

purché i diplomi, certificati o altri titoli che comprovano i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato.

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

- fisica sperimentale,
- chimica generale ed inorganica,
- chimica organica,
- chimica analitica,
- chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,
- biochimica generale ed applicata (medica),
- fisiologia,
- microbiologia,
- farmacologia,
- tecnologia farmaceutica,
- tossicologia,
- farmacognosia (studio della composizione e degli effetti dei principi attivi di sostanze naturali di origine vegetale o animale).

L'insegnamento in queste discipline deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'articolo 55.

Qualora taluni diplomi, certificati o altri titoli indicati al primo comma non rispettino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro controllano che l'interessato abbia, nelle varie materie, cognizioni atte alla fabbricazione ed al controllo dei medicinali veterinari.

3. La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

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

Articolo 54

1. Coloro che al momento dell'applicazione della direttiva 81/851/CEE esercitavano in uno Stato membro le attività della

persona di cui all'articolo 52, senza rispondere al disposto dell'articolo 53, sono qualificati per continuare ad esercitare tali attività in detto Stato.

2. Il titolare d'un diploma, certificato o altro titolo, rilasciato al termine di un ciclo di formazione universitaria o di un ciclo di formazione riconosciuta equivalente dallo Stato membro interessato in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 52, in conformità della legislazione di detto Stato, potrà, qualora abbia cominciato la formazione prima del 9 ottobre 1981, essere ritenuto abile a svolgere in tale Stato i compiti della persona di cui all'articolo 52 purché in precedenza, prima del 9 ottobre 1991, abbia esercitato per almeno due anni, sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 52, attività di controllo della produzione o attività di analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

Nel caso in cui l'interessato abbia acquisito l'esperienza pratica di cui al primo comma prima del 9 ottobre 1971, si richiede un anno supplementare di pratica conforme ai criteri di cui al primo comma ed effettuata immediatamente prima dell'esercizio di dette attività.

Articolo 55

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 52, salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, abbia, nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 56, la responsabilità di vigilare affinché:

- a) nel caso di medicinali veterinari fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali veterinari sia stato prodotto e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) nel caso di medicinali veterinari in provenienza da paesi terzi, ogni lotto di fabbricazione importato sia stato oggetto, nello Stato membro importatore, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali veterinari nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), di medicinali veterinari importati da un paese terzo, quando la Comunità ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medi-

cinale veterinario applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

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

Articolo 56

Gli Stati membri assicurano l'osservanza degli obblighi della persona qualificata di cui all'articolo 52 mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di tale persona qualificata sin dall'inizio di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti, per inadempimento dei suoi obblighi.

Articolo 57

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

TITOLO V

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Articolo 58

1. I recipienti e l'imballaggio esterno dei medicinali veterinari recano, in caratteri leggibili, le seguenti informazioni conformi ai dati e ai documenti forniti a norma degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, e approvate dalle autorità competenti:

- a) la denominazione del medicinale veterinario, che può essere una denominazione di fantasia o una denominazione comune accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante, oppure una denominazione scientifica o formula, accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante.

Se la denominazione specifica di un medicinale contenente solo una sostanza attiva è una denominazione di fantasia, questa è accompagnata in modo chiaramente leggibile dalla denominazione corrente internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, dalla consueta denominazione corrente;

- b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione, o in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita utilizzando la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in assenza di essa, la consueta denominazione corrente;
- c) il numero del lotto di fabbricazione;
- d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- e) il nome o la denominazione sociale e il domicilio o la sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente del fabbricante;
- f) le specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e la via di somministrazione;
- g) i tempi d'attesa, anche qualora essi siano nulli, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
- h) la data di scadenza in linguaggio corrente;
- i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;
- j) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei materiali di scarto di tali;
- k) le informazioni di cui all'articolo 26, paragrafo 1, se necessario;
- l) la dicitura «per uso veterinario».

2. La forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume e dose singola, possono essere indicati soltanto sull'imballaggio esterno.

3. In quanto si riferiscano alla composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive dei medicinali veterinari, alle informazioni di cui al paragrafo 1, lettera b), si applica l'allegato I, parte prima, sezione A.

4. Le informazioni di cui al paragrafo 1, lettere da f) a l), sono indicate tanto sull'imballaggio esterno, quanto sul recipiente dei medicinali nella lingua o nelle lingue del paese in cui sono immessi in commercio.

Articolo 59

1. Quando si tratta di fiale, le informazioni di cui all'articolo 58, paragrafo 1, figurano sull'imballaggio esterno. Sui recipienti sono invece necessarie soltanto le seguenti informazioni:

- denominazione del medicinale veterinario,
- quantità delle sostanze attive,
- via di somministrazione,

- numero del lotto di fabbricazione,
- data di scadenza,
- dicitura «per uso veterinario».

2. Per quanto riguarda i piccoli recipienti, diversi dalle fiale, che contengono una sola dose di impiego e sui quali è impossibile far figurare le informazioni di cui al paragrafo 1, l'articolo 58, paragrafi 1, 2 e 3, si applica limitatamente all'imballaggio esterno.

3. Le informazioni di cui al paragrafo 1, terzo e sesto trattino, sono indicate tanto sull'imballaggio esterno, quanto sul recipiente dei medicinali nella lingua o nelle lingue del paese in cui sono immessi in commercio.

Articolo 60

In mancanza di imballaggio esterno, tutte le informazioni che, a norma degli articoli 58 e 59, dovrebbero figurare su detto imballaggio, figurano sul recipiente.

Articolo 61

1. È obbligatorio includere un foglietto illustrativo nella confezione di medicinali veterinari, a meno che tutte le informazioni prescritte dal presente articolo figurino sul recipiente e sugli imballaggi esterni. Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure per garantire che le informazioni riportate sul foglietto illustrativo di un medicinale veterinario riguardino unicamente il medicinale veterinario interessato. Il foglietto illustrativo deve essere redatto nella lingua o nelle lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio.

2. Nel foglietto illustrativo devono figurare almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, e approvate dalle autorità competenti:

- a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile dell'immissione in commercio e, se del caso, del fabbricante;
- b) denominazione del medicinale veterinario e composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive.

Le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità vengono usate ogniqualvolta esistono;

- c) indicazioni terapeutiche;
- d) controindicazioni ed effetti collaterali negativi, se queste informazioni sono necessarie per l'impiego del medicinale veterinario;

- e) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta, se del caso;
- f) il tempo d'attesa, anche qualora esso sia nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
- g) precauzioni particolari per la conservazione da prendere, se necessario;
- h) informazioni imposte a norma dell'articolo 26, paragrafo 1, se necessario;
- i) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei materiali di scarto di tali.

3. Le informazioni di cui al paragrafo 2 sono redatte nella o nelle lingue del paese di immissione in commercio. Le altre informazioni sono nettamente separate.

Articolo 62

In caso di inosservanza delle disposizioni del presente titolo, le autorità competenti degli Stati membri possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito all'interessato.

Articolo 63

Le disposizioni del presente titolo non pregiudicano salve le disposizioni degli Stati membri concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo dei medicinali veterinari e la proprietà industriale.

Articolo 64

1. Salvo il disposto del paragrafo 2, i medicinali omeopatici veterinari sono etichettati in conformità del presente titolo e sono contraddistinti dall'indicazione «medicinale omeopatico per uso veterinario» apposta in caratteri chiari e leggibili sull'etichettatura.

2. Oltre all'indicazione «medicinale omeopatico veterinario senza indicazioni terapeutiche approvate» in grande evidenza, l'etichettatura e eventualmente il foglietto illustrativo dei medicinali di cui all'articolo 17, paragrafo 1, recano obbligatoriamente ed esclusivamente le indicazioni seguenti:

- denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici seguiti dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata conformemente all'articolo 1, punto 8,
- nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, all'occorrenza, del fabbricante,
- modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione,

- data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),
- forma farmaceutica,
- contenuto della confezione,
- eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale,
- specie cui è destinato il farmaco,
- avvertenza speciale, se si impone per il medicinale,
- numero del lotto di fabbricazione,
- numero di registrazione.

TITOLO VI

DETENZIONE, DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO E FORNITURA DEI MEDICINALI VETERINARI

Articolo 65

1. Gli Stati membri adottano tutte le disposizioni utili affinché la distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari sia subordinata al possesso di un'autorizzazione e che la durata del procedimento per il rilascio di tale autorizzazione non superi i novanta giorni dalla data in cui le competenti autorità ricevono la domanda.

Gli Stati membri possono inoltre escludere le forniture di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da un dettagliante ad un altro, dalla definizione di distribuzione all'ingrosso.

2. Per ottenere l'autorizzazione di distribuzione, il richiedente deve disporre di personale con competenze tecniche, di locali e attrezzature idonei e sufficienti, rispondenti alle prescrizioni di legge vigenti nello Stato membro interessato in tema di conservazione e manipolazione dei medicinali veterinari.

3. Il titolare dell'autorizzazione di distribuzione conserva una documentazione dettagliata, che contenga per ogni operazione in entrata od uscita, almeno le seguenti informazioni:

- a) data;
- b) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- c) numero del lotto di fabbricazione; data di scadenza;
- d) quantità ricevuta o fornita;
- e) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario.

Almeno una volta all'anno si esegue una verifica approfondita, le forniture in entrata ed in uscita vengono rapportate alle scorte detenute in quel momento ed ogni discrepanza viene registrata.

Queste registrazioni sono tenute a disposizione della competente autorità a fini di ispezione per almeno tre anni.

4. Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure affinché i grossisti forniscano i medicinali veterinari soltanto a persone autorizzate a svolgere attività di vendita al dettaglio conformemente all'articolo 62, ovvero ad altre persone debitamente autorizzate a ricevere medicinali veterinari dai grossisti.

Articolo 66

1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure affinché le vendite al dettaglio di medicinali veterinari siano effettuate soltanto da persone a ciò autorizzate dalla legislazione dello Stato membro interessato.

2. Le persone autorizzate ai sensi del paragrafo 1 a vendere medicinali veterinari tengono una documentazione particolareggiata che riporti, per ogni operazione in entrata od uscita, le seguenti informazioni:

- a) data;
- b) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- c) numero del lotto di fabbricazione;
- d) quantità ricevuta o fornita;
- e) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario;
- f) se del caso, nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale, nonché copia della prescrizione medica.

Almeno una volta all'anno si esegue una verifica approfondita; le forniture in entrata ed uscita vengono rapportate alle scorte detenute in quel momento ed ogni discrepanza viene registrata.

Queste registrazioni sono tenute a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno tre anni.

3. Gli Stati membri possono limitare il numero degli obblighi relativi alla documentazione di cui al paragrafo 2. Questi, tuttavia, si applicano integralmente in caso di medicinali veterinari per gli animali destinati alla produzione di alimenti, ottenibili soltanto dietro presentazione di una prescrizione veterinaria o nei confronti dei quali va osservato un periodo di attesa.

4. Entro il 1° gennaio 1992, gli Stati membri comunicano alla Commissione l'elenco dei medicinali veterinari disponibili, ottenibili senza prescrizione.

Preso atto della comunicazione degli Stati membri, la Commissione esamina l'opportunità di proporre adeguate misure per la redazione di un elenco comunitario dei medicinali in oggetto.

Articolo 67

Fatte salve le norme comunitarie o nazionali più severe riguardanti la fornitura dei medicinali veterinari e per tutelare la salute dell'uomo e degli animali, è richiesta una prescrizione per fornire al pubblico i seguenti medicinali veterinari:

- a) i medicinali la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni ufficiali, quali:
 - le restrizioni che risultano dall'applicazione delle pertinenti convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi,
 - le restrizioni risultanti dalla legislazione comunitaria;
- b) i medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:
 - la specie cui è destinato il farmaco,
 - la persona che somministra i medicinali agli animali,
 - il consumatore di alimenti ottenuti dall'animale trattato,
 - l'ambiente;
- c) i medicinali destinati a trattamenti o a processi patologici che richiedono precise diagnosi preventive o dal cui uso possono derivare conseguenze tali da rendere difficile o da ostacolare ulteriori interventi diagnostici o terapeutici;
- d) le formule magistrali destinate agli animali.

La prescrizione è richiesta per i nuovi medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni, salvo che, tenuto conto delle informazioni e dettagli forniti dal richiedente o dell'esperienza acquisita mediante l'utilizzazione del medicinale in pratica, le autorità competenti abbiano accertato che non si applica alcuno dei criteri previsti al primo comma.

Articolo 68

1. Gli Stati membri prendono tutte le misure necessarie affinché solo le persone autorizzate dalla rispettiva normativa nazionale vigente detengano o posseggano medicinali veterinari o sostanze in grado di venire impiegate come medicinali veterinari aventi proprietà anabolizzanti, antiinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali o psicotrope.

2. Gli Stati membri tengono un registro dei produttori e dei distributori autorizzati a possedere sostanze attive che possano essere utilizzate nella fabbricazione dei medicinali veterinari e che abbiano le proprietà di cui al paragrafo 1. Queste persone

devono registrare in modo dettagliato tutte le transazioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e tenere tali registri a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno tre anni.

3. Le modificazioni da apportare all'elenco di sostanze di cui al paragrafo 1 sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

Articolo 69

Gli Stati membri si accertano che i proprietari o i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti possano giustificare l'acquisto, la detenzione o la somministrazione di medicinali veterinari contenenti le sostanze elencate nell'articolo 68; gli Stati membri possono estendere questo obbligo ad altri medicinali veterinari.

Segnatamente, essi possono esigere che sia tenuto un registro contenente almeno le seguenti indicazioni:

- a) data;
- b) denominazione del medicinale veterinario;
- c) quantità;
- d) nome e indirizzo del fornitore del medicinale;
- e) identificazione degli animali sottoposti a trattamento.

Articolo 70

In deroga agli articoli 9 e 67, gli Stati membri provvedono affinché i veterinari che prestano servizi in un altro Stato membro possano recar seco e somministrare agli animali quantitativi ridotti di medicinali veterinari già preparati che non superino il fabbisogno quotidiano, ad esclusione tuttavia di quelli dotati d'azione immunologica, se tali medicinali non sono autorizzati nello Stato membro in cui vengono prestati i servizi (in prosieguo: «lo Stato membro ospitante»), purché ricorrano le seguenti condizioni:

- a) l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli 5, 7 e 8 sia stata rilasciata dalle autorità competenti dello Stato membro in cui il veterinario è stabilito;
- b) i medicinali veterinari siano trasportati dal veterinario nell'imballaggio d'origine del produttore;
- c) i medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, in termini di sostanze attive, a quella dei prodotti il cui impiego è autorizzato a norma degli articoli 5, 7 e 8 nello Stato membro ospitante;
- d) il veterinario che presta servizi in un altro Stato membro si tenga al corrente delle buone prassi veterinarie seguite in detto Stato membro. Egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale

veterinario, a meno che non si possa ragionevolmente ritenere che egli sappia che, per osservare queste buone prassi veterinarie, dovrebbe essere indicato un tempo di attesa più lungo;

- e) il veterinario non fornisca alcun medicinale veterinario al proprietario od al custode degli animali trattati nello Stato membro ospitante, a meno che ciò non sia ammesso in forza della legislazione dello Stato membro ospitante; in questo caso fornisce il medicinale veterinario soltanto per gli animali di cui si occupa e unicamente nelle quantità minime necessarie per concludere il trattamento degli animali in parola;
- f) il veterinario sia tenuto a registrare in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato. Queste registrazioni vanno tenute a disposizione delle competenti autorità dello Stato membro ospitante a fini d'ispezione per almeno tre anni;
- g) la gamma e la quantità di medicinali veterinari detenuti dal veterinario non superino quelle generalmente necessarie per le esigenze quotidiane di una buona prassi veterinaria.

Articolo 71

1. In mancanza di una specifica legislazione comunitaria concernente l'utilizzazione di medicinali veterinari ad azione immunologica, ai fini del controllo e dell'eradicazione di una zoonosi, uno Stato membro può vietare, in conformità della normativa nazionale, la fabbricazione, l'importazione, la detenzione, la vendita, la fornitura e l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica su tutto il suo territorio ovvero su parte di esso qualora si accerti quanto segue:

- a) la somministrazione del medicinale agli animali interferisce con un programma nazionale volto a diagnosticare, controllare o eradicare una zoonosi, ovvero creerebbe difficoltà nella certificazione dell'assenza di contaminazione degli animali vivi o degli alimenti o di altri prodotti ottenuti dagli animali trattati;
- b) la malattia contro la quale il medicinale dovrebbe conferire l'immunità risulti sostanzialmente assente dal territorio in oggetto.

2. Le autorità competenti degli Stati membri informano la Commissione di tutti i casi di applicazione del paragrafo 1.

TITOLO VII

FARMACOVIGILANZA

Articolo 72

1. Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti per incoraggiare la comunicazione alle autorità competenti dei casi di presunti effetti collaterali negativi nei medicinali veterinari.

2. Gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i veterinari e altri operatori sanitari relativi alla segnalazione dei presunti gravi o inattesi effetti collaterali negativi osservati in animali o soggetti umani, in particolare quando tale segnalazione è una condizione per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 73

Ai fini dell'emanazione delle opportune decisioni normative riguardanti i medicinali veterinari autorizzati nella Comunità e considerate le informazioni sui presunti effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari in condizioni normali d'impiego, gli Stati membri istituiscono un sistema di farmacovigilanza. Tale sistema serve per raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari sugli animali e su soggetti umani, e per valutare scientificamente tali informazioni.

Le informazioni devono essere correlate ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari.

Questo sistema deve tenere conto di tutte le informazioni relative alla scarsa efficacia dei medicinali, al loro uso off-label, agli studi circa la validità dei tempi di attesa e agli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali; tali informazioni sono interpretate alla luce della guida della Commissione menzionata nell'articolo 77 paragrafo 1 e potrebbero influire sulla valutazione dei vantaggi e dei rischi intrinseci ai medicinali veterinari.

Articolo 74

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

Quest'ultima è responsabile di quanto segue:

- a) l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutti i presunti effetti collaterali negativi comunicate al personale dell'impresa e ai suoi rappresentanti siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione almeno in un unico luogo nel territorio comunitario;
- b) l'elaborazione per le autorità competenti delle relazioni di cui all'articolo 75, nella forma stabilita da tali autorità, conformemente alla guida menzionata nell'articolo 77, paragrafo 1;
- c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta dell'autorità competente di informazioni supple-

mentari ai fini della valutazione degli effetti positivi e dei rischi di un medicinale veterinario, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale veterinario interessato;

- d) la trasmissione alle autorità competenti di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei vantaggi e dei rischi intrinseci ad un medicinale veterinario, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sui controlli post-immissione in commercio.

Articolo 75

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

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia, qualunque presunto grave effetto collaterale negativo osservato su animali o su soggetti umani correlato all'uso di medicinali veterinari, di cui è venuto a conoscenza, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi verificatisi nel territorio di un paese terzo siano immediatamente notificati conformemente alla guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1, affinché le informazioni al riguardo siano messe a disposizione dell'agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale veterinario è stato autorizzato, entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia.

4. Per i medicinali veterinari disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure di riconoscimento reciproco previste dagli articoli 21, 22 e 32 paragrafo 4, della presente direttiva e per i medicinali veterinari per i quali è fatto riferimento alle procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38 della presente direttiva il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede inoltre a segnalare tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi e gli effetti collaterali negativi su soggetti umani, verificatisi nella Comunità, nella forma e frequenza da stabilire con lo Stato membro di riferimento (o con un'autorità competente designata dallo Stato membro di riferimento), allo scopo di mettere tali informazioni a disposizione del suddetto Stato.

5. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo di presentare alle autorità competenti le informazioni sugli effetti collaterali negativi in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza o immediatamente su richiesta, oppure ad intervalli regolari come da schema seguente: ogni sei mesi per i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione e successivamente ogni

anno per i seguenti due anni e in coincidenza del primo rinnovo dell'autorizzazione. In seguito tali rapporti periodici sono presentati ogni cinque anni assieme alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione. Essi contengono una valutazione scientifica dei vantaggi e dei rischi del medicinale veterinario in questione.

6. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio il titolare può chiedere una modifica dei tempi specificati nel presente articolo, secondo la procedura stabilita nel regolamento (CE) n. 541/95 della Commissione ⁽¹⁾, se pertinente.

Articolo 76

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, costituisce una rete informatizzata per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali veterinari in commercio nella Comunità.

2. Nell'utilizzare la rete di cui al paragrafo 1 gli Stati membri si adoperano affinché le relazioni sui presunti gravi effetti collaterali negativi e sugli effetti collaterali negativi sui soggetti umani, verificatisi sul loro territorio, siano messe immediatamente a disposizione dell'Agenzia e degli altri Stati membri secondo quanto previsto dalla guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1 e comunque entro quindici giorni di calendario dalla data della loro comunicazione.

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

Articolo 77

1. Per agevolare lo scambio delle informazioni sulla farmacovigilanza all'interno della Comunità, la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, degli Stati membri e delle parti interessate, elabora una guida dettagliata per la raccolta, il controllo e la presentazione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi, che contiene anche i requisiti tecnici per lo scambio di dati relativi alla farmacovigilanza nel settore veterinario mediante sistemi elettronici e coerentemente con la terminologia concordata a livello internazionale.

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

2. Per l'interpretazione delle definizioni di cui all'articolo 1, punti da 10 a 16 e dei principi di cui al presente titolo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti sono tenuti a fare riferimento alla guida di cui al paragrafo 1.

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

Articolo 78

1. Qualora, a seguito della valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza nel settore veterinario, uno Stato membro ritenga necessario sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione per limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare la posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza, informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Articolo 79

Le modificazioni eventualmente necessarie per aggiornare gli articoli da 72 a 78 al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnico sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

TITOLO VIII

VIGILANZA E SANZIONI

Articolo 80

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

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

- a) procedere ad ispezioni degli stabilimenti di produzione e di commercio nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, dell'esecuzione di controlli, in conformità dell'articolo 24;
- b) prelevare campioni;
- c) prendere conoscenza di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore negli Stati membri al 9 ottobre 1981, che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del modo di fabbricazione.

2. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché i processi di fabbricazione impiegati nella produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica siano totalmente convalidati e assicurino la costanza qualitativa dei lotti.

3. Gli agenti dell'autorità competente riferiscono dopo ciascuna delle ispezioni di cui al paragrafo 1 in merito all'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 51. Il contenuto di queste relazioni viene comunicato al fabbricante.

Articolo 81

1. Gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, forniscano la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale veterinario e/o sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Al fine dell'applicazione del paragrafo 1, gli Stati membri possono richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare alle autorità competenti copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, in conformità dell'articolo 55.

Il titolare di detta autorizzazione si assicura che siano conservati, almeno sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente e li fornisce rapidamente alle autorità competenti che li richiedano.

Articolo 82

1. Qualora lo ritenga necessario, uno Stato membro può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario ad azione immunologica di sottoporre al controllo di un laboratorio statale o di un laboratorio autorizzato dal medesimo Stato membro campioni prelevati dai lotti del prodotto sfuso e/o del medicinale affinché siano esaminati prima di essere messi in circolazione.

Nel caso di un lotto fabbricato in un altro Stato membro controllato dalla competente autorità di un altro Stato membro e dichiarato conforme alle specifiche nazionali, il controllo può essere effettuato soltanto previo esame dei resoconti di controllo del lotto in questione e previa notificazione alla Commissione e qualora la differenza delle condizioni veterinarie tra i due Stati membri interessati lo giustifichi.

2. Salvo il caso in cui la Commissione sia informata che per terminare le analisi è necessario un periodo più lungo, gli Stati membri vigilano a che tale esame sia completato entro sessanta giorni dal ricevimento dei campioni. I risultati dell'esame sono notificati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il medesimo termine.

3. Gli Stati membri notificano alla Commissione, anteriormente al 1° gennaio 1992, i medicinali veterinari ad azione immunologica sottoposti a controllo obbligatorio ufficiale prima della loro immissione in commercio.

Articolo 83

1. Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario nei casi seguenti:

- a) è nocivo alle condizioni d'impiego indicate nella domanda di autorizzazione o successivamente;
- b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;
- c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- d) il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente;
- e) è presentato per un uso vietato in forza di altre disposizioni comunitarie.

Tuttavia, in attesa della disciplina comunitaria, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della sanità pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;

- f) le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma degli articoli 12, 13, paragrafo 1, e 27 sono erranee;
- g) i controlli di cui all'articolo 81, paragrafo 1, non sono stati effettuati;
- h) l'obbligo di cui all'articolo 26, paragrafo 2, non è stato rispettato.

2. L'autorizzazione può essere sospesa o revocata qualora sia accertato quanto segue:

- a) le informazioni figuranti nel fascicolo a norma degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, non sono state modificate in conformità dell'articolo 27, paragrafi 1 e 5;
- b) gli elementi nuovi di cui all'articolo 27, paragrafo 3, non sono stati portati a conoscenza delle autorità competenti.

Articolo 84

1. Salvo il disposto dell'articolo 83, gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché la distribuzione del medicinale veterinario sia vietata e il medicinale veterinario sia ritirato dal commercio nei casi seguenti:

- a) è nocivo alle condizioni di impiego indicate all'atto della domanda di autorizzazione o successivamente, a norma dell'articolo 27, paragrafo 5;
- b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;
- c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente;

e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'articolo 81, paragrafo 1, o non sono stati rispettati altri obblighi o condizioni relativi al rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione.

2. Le autorità competenti possono limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal commercio ai soli lotti di fabbricazione oggetto di contestazione.

Articolo 85

1. Le autorità competenti di uno Stato membro sospendono o revocano l'autorizzazione di fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando venga meno una delle condizioni previste dall'articolo 45.

2. Le autorità competenti di uno Stato membro, oltre alle misure previste all'articolo 84, possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali veterinari da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione di fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, in caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da paesi terzi.

Articolo 86

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

Articolo 87

Gli Stati membri adottano le opportune misure per incoraggiare i veterinari e gli altri professionisti interessati a riferire alle autorità competenti in merito a qualsiasi effetto collaterale negativo dei medicinali veterinari.

TITOLO IX

COMITATO PERMANENTE

Articolo 88

Le modificazioni necessarie per adeguare l'allegato I al progresso tecnico sono adottate secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

Articolo 89

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

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

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

3. Il comitato permanente adotta il proprio regolamento interno.

TITOLO X

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 90

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

Su domanda motivata gli Stati membri comunicano immediatamente le relazioni previste dall'articolo 80, paragrafo 3, alle autorità competenti di un altro Stato membro. Se lo Stato membro destinatario, dopo l'esame delle relazioni, ritiene di non poter accettare le conclusioni delle autorità competenti dello Stato membro in cui la relazione è stata redatta, esso comunica alle competenti autorità interessate la decisione e i motivi della stessa, con facoltà di richiedere informazioni supplementari. Gli Stati membri interessati si adoperano per giungere ad un accordo. Se necessario, in caso di grave disaccordo, la Commissione è informata da uno degli Stati membri interessati.

Articolo 91

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

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica immediatamente agli Stati membri interessati qualunque suo intervento volto a sospendere l'immissione in commercio di un medicinale veterinario od a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale intervento qualora questo riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della sanità pubblica. Gli Stati membri provvedono a che queste informazioni siano immediatamente portate all'attenzione dell'Agenzia.

3. Gli Stati membri assicurano che sia immediatamente comunicata alle organizzazioni internazionali competenti in materia, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate circa le

iniziative di cui ai paragrafi 1 e 2 che possano incidere sulla tutela sanitaria in paesi terzi.

Articolo 92

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici veterinari fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità e in particolare le informazioni di cui agli articoli 90 e 91.

Articolo 93

1. Su richiesta di un fabbricante, di un esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore gli Stati membri certificano che un fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione di fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati gli Stati membri rispettano le seguenti condizioni:

- a) tengono conto delle disposizioni amministrative vigenti dell'Organizzazione mondiale della sanità;
- b) nel caso di medicinali veterinari destinati all'esportazione che siano già autorizzati sul loro territorio, forniscono il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato conformemente all'articolo 25 o, in assenza di questo, un documento equivalente.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti, ai fini del rilascio del certificato di cui al paragrafo 1, una dichiarazione che illustra i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

Articolo 94

Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva possono essere prese solo ai fini indicati nella presente direttiva e sono motivate in modo preciso.

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

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

Articolo 95

Gli Stati membri non consentono che prodotti alimentari destinati all'alimentazione umana provengano da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali, salvo che la Comunità abbia fissato limiti massimi di cui secondo il regolamento (CEE) n. 2377/90 e che sia stato fissato un adeguato tempo d'attesa per garantire il rispetto di detti limiti massimi negli alimenti.

TITOLO XI

DISPOSIZIONI FINALI

Articolo 96

Le direttive 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE e 92/74/CEE, come modificate dalle direttive di cui all'allegato II, parte A, sono abrogate, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B.

I riferimenti alle direttive abrogate s'intendono fatti alla presente direttiva e sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato III.

Articolo 97

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

Articolo 98

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, addì 6 novembre 2001.

Per il Parlamento europeo

La Presidente

N. FONTAINE

Per il Consiglio

Il Presidente

D. REYNERS

ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, D'INNOCUITÀ, PRECLINICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI

INTRODUZIONE

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in virtù degli articoli 12 e 13, paragrafo 1, devono essere presentati in conformità delle disposizioni del presente allegato, secondo i criteri orientativi esposti nell'«Avviso ai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari negli Stati membri della Comunità europea», pubblicato dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, volume V: Medicinali per uso veterinario.

Nella preparazione del fascicolo di domanda, i richiedenti devono tener conto degli orientamenti stabiliti dalla Comunità in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso veterinario e pubblicati dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco. Inoltre, dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente all'autorità competente tutte le informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischi/benefici.

Gli Stati membri si adoperano affinché tutte le prove sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito dalla direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici ⁽¹⁾.

Le disposizioni del titolo I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Le disposizioni del titolo II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

TITOLO I

Requisiti dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica

PARTE 1

Sommario del fascicolo**A. DATI AMMINISTRATIVI**

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

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito, fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed il titolo dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 44, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14.

⁽¹⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, ove questo sia previsto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 15, paragrafi 2 e 3, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione tossico-farmacologica compresa l'analisi dei residui e la documentazione clinica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

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

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della propria formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 2

Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica

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

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

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

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

- della o delle sostanze attive,
- del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,
- dei costituenti del rivestimento del medicinale, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc.

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

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera c):

- per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,

- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione ⁽¹⁾.

3. Composizione quantitativa

- 3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» delle sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito una unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima. Laddove invece non è stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività delle sostanze.

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

Tali indicazioni vanno integrate:

- per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare, se del caso dopo ricostituzione,
 - per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato,
 - per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.
- 3.2. Le sostanze attive allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.
- 3.3. Nel caso di medicinali contenenti una sostanza attiva che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato in uno Stato membro, la quantità di una sostanza attiva formata da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso della sostanza attiva presente nella molecola. Successivamente, la composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati negli Stati membri sarà espressa nello stesso modo per la stessa sostanza attiva.

4. Sviluppo dei medicinali

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente e per quanto riguarda la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;
- la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore,

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

- l'indicazione degli stadi della fabbricazione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di svolgere prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito,
- studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto,
- nel caso di prodotti sterili, l'indicazione del processo di sterilizzazione e/o delle procedure asettiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti dei medicinali nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati alla sezione A, punto 1.

Nel caso di:

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

fabbricata da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida siano sottoposti direttamente dal fabbricante della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per le sostanze attive, in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1.1. *Materie prime iscritte nelle farmacopee*

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

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

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera i). In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

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

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

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

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

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

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

1.2. *Materie prime non iscritte in una farmacopea*

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

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

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

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

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

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

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengano materiali sorgente quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche, l'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.

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

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

⁽¹⁾ Le autorità competenti possono richiedere anche i valori del pK e del pH, se li ritengono indispensabili.

- 2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per materie prime quali semenza, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, i materiali sorgente dai quali sono stati derivati.

Se la presenza accidentale di agenti potenzialmente patogeni è inevitabile, le materie prime possono essere utilizzate soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione va convalidata.

D. PROVVEDIMENTI SPECIFICI A FINI DI PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI DI ORIGINE ANIMALE

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alle ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

E. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

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

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

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, il lotto di un medicinale finito è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e che 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 fabbricate in un periodo di tempo determinato.

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

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie generali della farmacopea europea o, in mancanza, della farmacopea nazionale di uno Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

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

1.1. *Caratteri generali del prodotto finito*

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le norme ed i limiti di tolleranza.

Le condizioni degli esperimenti, le strutture e le apparecchiature impiegate nonché le norme sono descritte con precisione qualora non figurino nella Farmacopea europea o in quella nazionale degli Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.

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

1.2. *Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive*

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

Salvo debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il $\pm 5\%$ al momento della fabbricazione.

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

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

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

Qualora dalle indicazioni fornite alla sezione B risulti un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3. *Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente*

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

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

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; è obbligatoria una prova limite superiore e inferiore per l'eccipiente qualora quest'ultimo sia suscettibile di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4. *Prove di innocuità*

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere f) e i), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte per la scadenza della validità.

Nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i relativi dati di stabilità.

In caso di flaconi multidosi è necessario fornire dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del flacone in seguito al prelievo della prima dose.

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

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

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

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

PARTE 3

Prove di innocuità e studio dei residui

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nella direttiva 87/18/CEE del Consiglio, del 18 dicembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove nelle sostanze chimiche ⁽¹⁾ e nella direttiva 88/320/CE del Consiglio, del 9 giugno 1988 concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio ⁽²⁾.

A. PROVE DI INNOCUITÀ

Capitolo I

Esecuzione delle prove

1. Introduzione

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

- 1) la potenziale tossicità del medicinale e tutti gli effetti dannosi o indesiderabili che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste per gli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;
- 2) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, per esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
- 4) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A tale scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano fornite informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

Nel caso in cui i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, è necessario analizzare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come una sostanza attiva.

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29. Direttiva modificata dalla direttiva 1999/11/CE della Commissione (GU L 77 del 23.3.1999, pag. 8).

⁽²⁾ GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/12/CE della Commissione (GU L 77 del 23.3.1999, pag. 22).

2. **Farmacologia**

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il farmaco, devono essere trattati nella parte 4.

Essi servono però anche a capire i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione nella valutazione dell'innocuità del prodotto.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e da tutte le osservazioni pertinenti effettuate durante le prove cliniche sull'animale di destinazione.

3. **Tossicità**

3.1. *Tossicità per somministrazione unica*

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a conoscere:

- i possibili effetti di un iperdosaggio nelle specie di destinazione,
- i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo,
- le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Tali prove normalmente devono essere eseguite su due o più specie di mammiferi, una delle quali può essere sostituita, all'occorrenza, da una delle specie animali a cui è destinato il medicinale. In genere devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per l'animale di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzatore al medicinale, per esempio tramite inalazione o contatto dermico, è necessario studiare le vie di esposizione.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; saranno pertanto accettati gli studi svolti in conformità di tali nuove procedure, a condizione che siano adeguatamente convalidate, nonché gli studi svolti secondo orientamenti stabiliti e riconosciuti a livello internazionale.

3.2. *Tossicità per somministrazioni ripetute*

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

Nel caso di sostanze o medicinali da somministrare esclusivamente ad animali non destinati alla produzione di alimenti, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio, prova che può essere sostituita da uno studio sugli animali ai quali verrà somministrato il medicinale. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova dovrebbero essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, le sperimentazioni devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di cui una non roditrice. Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame va somministrata per via orale e la durata della prova non deve essere inferiore a 90 giorni. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi dati istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

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

3.3. *Tolleranza nelle specie di destinazione*

Dovrebbero essere indicati in dettaglio tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capitolo 1, punto B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Dovrebbero inoltre essere indicate tutte le alterazioni funzionali non previste.

3.4. *Tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità*

3.4.1. *Esame della funzione riproduttiva*

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.

In caso di sostanze o medicinali per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato su due generazioni e su almeno una specie, generalmente roditrice. La sostanza o il prodotto in esame devono essere somministrati ai maschi e alle femmine a partire da un certo tempo prima dell'accoppiamento fino allo svezzamento della generazione F2. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose; la dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti sulla funzione riproduttiva deve essere effettuata in base all'analisi della fertilità, della gravidanza e del comportamento della madre, all'esame dell'allattamento, dell'accrescimento e dello sviluppo della generazione F1 dal concepimento alla maturità nonché dall'analisi dello sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

3.4.2. *Esame della tossicità embrio-fetale compresi gli effetti teratogenici*

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti, tali studi sono obbligatori e devono essere condotti su almeno due specie di mammiferi, di regola roditore e coniglio. Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere. La prova sui roditori può essere combinata con l'esame della funzione riproduttiva.

Nel caso di sostanze o medicinali non destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti tale esame è richiesto su almeno una specie, che può essere quella di destinazione, se la specialità è destinata ad animali suscettibili di essere utilizzati a scopo di riproduzione.

3.5. *Potere mutageno*

Lo studio del potere mutageno serve a rivelare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule.

Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza ad uso veterinario.

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

3.6. *Potere cancerogeno*

Sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali vengono richieste per le sostanze cui sono esposti esseri umani:

- per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni,
- per le sostanze che durante le prove del potere mutageno abbiano dato risultati indicanti la possibilità di effetti cancerogeni,
- per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico abbiano provocato manifestazioni sospette.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.7. *Deroghe*

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:

- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale,
- il medicinale possa passare nei prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato (preparati intramammari).

4. **Altri requisiti**

4.1. *Immunotossicità*

Qualora tra gli effetti osservati nel corso delle prove per somministrazioni ripetute su animali figurino alterazioni specifiche del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici, può essere necessario svolgere studi supplementari circa gli effetti del prodotto sul sistema immunitario.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2. *Proprietà microbiologiche dei residui*

4.2.1. Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Il pericolo microbiologico rappresentato dai residui di composti antimicrobici per la flora intestinale degli esseri umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2. Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale dei prodotti alimentari

In taluni casi possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di appurare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

4.3. *Osservazioni sugli esseri umani*

È necessario indicare se i componenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione su tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali negativi) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati sperimentali rilevati in documenti bibliografici; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne dovrebbero indicare i motivi.

5. **Ecotossicità**

5.1. Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

5.2. La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1.

5.3. Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

- delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale),
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti,
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

5.4. Nella seconda fase, tenendo conto del grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva, si dovrà decidere se è necessario svolgere ulteriori studi specifici circa gli effetti del prodotto su particolari ecosistemi.

5.5. Eventualmente può rivelarsi necessario effettuare ulteriori studi, quali:

- presenza e comportamento nel suolo,
- presenza e comportamento nell'acqua e nell'atmosfera,
- effetti sugli organismi acquatici,
- effetti su altri organismi a cui il prodotto non è destinato.

Tali studi vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽¹⁾, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sulle sostanze attive e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve comprendere:

- a) un'introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;
- b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:
 - denominazione internazionale non brevettata (INN),
 - denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC),
 - numero del Chemical Abstracts Service (CAS),
 - classificazione terapeutica e farmacologica,
 - sinonimi e abbreviazioni,
 - formula di struttura,
 - formula molecolare,
 - peso molecolare,
 - grado d'impurità,
 - composizione qualitativa e quantitativa delle impurità,

⁽¹⁾ GU 196 del 16.8.1967, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2000/33/CE della Commissione (GU L 136 dell'8.6.2000, pag. 90).

- descrizione delle proprietà fisiche,
 - punto di fusione,
 - punto di ebollizione,
 - pressione di vapore,
 - solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura,
 - densità,
 - spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;
- c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF);
- d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico;
- e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e in quello di destinazione, sui suoi eventuali effetti collaterali negativi, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;
- g) una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio dei residui presenti nei prodotti alimentari e la valutazione dei pericoli che essi rappresentano per l'uomo. Tale discussione deve essere seguita da proposte intese ad assicurare che ogni rischio per l'uomo venga eliminato mediante l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale; a titolo di esempio: dose senza effetto sull'animale e proposte relative al margine di sicurezza ed alla dose giornaliera accettabile (DGA);
- h) una discussione approfondita sui pericoli a cui si espongono le persone che preparano il medicinale o che lo somministrano all'animale, seguita da proposte di misure atte a ridurre tali rischi;
- i) una discussione completa sui rischi ambientali connessi con l'impiego del medicinale veterinario alle condizioni suggerite, seguita da proposte intese a ridurre tali rischi;
- j) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto, corredati di consigli relativi agli effetti collaterali negativi ed alle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;
- k) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati delle prove d'innocuità e con indicazioni bibliografiche esatte.

B. STUDIO DEI RESIDUI

Capitolo I

Esecuzione delle prove

1. Introduzione

Ai fini della presente direttiva, per «residui» si intendono tutte le sostanze attive o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è stato somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati nonché di determinare, eventualmente, in quali condizioni ed in quale misura i residui compaiono; inoltre quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni consigliate di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

- 1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti dell'animale trattato o nei prodotti alimentari da esso ottenuti e la durata di tale presenza;
- 2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) la possibilità di usare sistematicamente metodi analitici adeguati e facili da impiegare per controllare che i tempi di attesa siano rispettati.

2. Metabolismo e cinetica dei residui

2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione)

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o un preparato bioequivalente, deve essere somministrato all'animale di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, è necessario specificare il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se è dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, si possono eliminare gli altri studi dei residui.

È necessario specificare la distribuzione del prodotto nell'animale di destinazione tenendo conto dell'eventuale legame delle proteine plasmatiche, del passaggio nel latte o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dall'animale di destinazione e si devono identificare e caratterizzare i principali metaboliti.

2.2. Deplezione dei residui

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

A periodi variabili, dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. Metodi di analisi sistematica per la rivelazione dei residui

È indispensabile proporre procedure di analisi applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di rivelare con certezza concentrazioni di residui superiori ai limiti consentiti dalla legge.

Il metodo di analisi proposto deve essere descritto in dettaglio, deve essere convalidato e deve poter essere utilizzato in condizioni normali di monitoraggio sistematico dei residui.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

- specificità,
- accuratezza, compresa la sensibilità,
- precisione,
- limite di rivelazione,
- limite di quantità,
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio,
- sensibilità alle interferenze.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio dei residui deve comprendere:

- a) un' introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata dalle citazioni bibliografiche utili;
- b) l'identificazione dettagliata del medicinale in esame, ossia:
 - composizione,
 - purezza,
 - identificazione della partita,
 - relazione con il prodotto finale,
 - attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta,
 - posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta;
- c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate;
- d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i risultati potranno essere corredati di illustrazioni;
- e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte circa i limiti massimi dei residui della sostanza attiva contenuta nel prodotto, specificando il residuo marcante ed i tessuti di destinazione, nonché proposte relative ai tempi di attesa necessari ad assicurare che nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati non vi siano residui che possano costituire un pericolo per la salute dei consumatori;
- g) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati dello studio dei residui e con indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE 4

Prove precliniche e cliniche

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma degli articoli 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1, sono forniti in conformità delle disposizioni della presente parte.

Capitolo I

Requisiti preclinici

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

A. FARMACOLOGIA

A.1. *Farmacodinamica*

Tale studio deve essere condotto in due direzioni distinte.

In primo luogo, si devono descrivere adeguatamente il meccanismo di azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc.) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo, si deve dare una valutazione farmacologica globale della sostanza attiva tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali negativi. In genere, è opportuno considerare le funzioni principali.

Si deve indicare l'effetto che la via di somministrazione, la composizione, ecc. hanno sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

Tale sperimentazione deve essere tanto più approfondita quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti collaterali negativi.

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

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

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico e/o farmacocinetico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali negativi. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2. Farmacocinetica

Nel caso di una nuova sostanza attiva, le informazioni farmacocinetiche fondamentali sono in generale di grande utilità dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica si divide in due settori principali, in base agli obiettivi perseguiti:

- i) farmacocinetica descrittiva mirante alla valutazione di parametri fondamentali, quali incidenza corporea, volume (o volumi) di distribuzione, tempo di permanenza medio, ecc.;
- ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici.

Gli studi farmacocinetici sulle specie di destinazione sono generalmente necessari al fine di garantire la massima efficacia e la massima sicurezza dei farmaci da usare ed in particolare sono di estrema utilità al clinico per stabilire la posologia (via e sito di somministrazione, dose, intervallo fra le dosi, numero di somministrazioni, ecc.) e per adeguarla a vari tipi di popolazione in funzione di determinate variabili (età, malattia, ecc.). Tali studi se riguardano un certo numero di animali possono essere più efficienti delle consuete prove di titolazione della dose ed in generale forniscono maggiori informazioni rispetto a queste ultime.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione delle sostanze attive sotto forma di associazione fissa non altera le proprietà farmacocinetiche.

A.2.1. Biodisponibilità/Bioequivalenza

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

- in caso di confronto di un prodotto di nuova composizione con una specialità esistente,
- in caso di confronto di un nuovo metodo o via di somministrazione con uno già stabilito,
- in tutti i casi di cui all'articolo 13, paragrafo 1.

B. TOLLERANZA NELLE SPECIE DI DESTINAZIONE

Tali studi, che devono essere effettuati su tutte le specie a cui il medicinale è destinato, consistono in prove di tolleranza locale e generale intese a stabilire la dose tollerata, con adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici di intolleranza utilizzando la via o le vie raccomandate, sempre che possano essere stabiliti aumentando la dose terapeutica e/o la durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere tutte le informazioni circa gli effetti farmacologici attesi e gli effetti collaterali negativi previsti; nel valutare questi ultimi è necessario tenere conto dell'elevato valore degli animali utilizzati.

Il medicinale deve essere somministrato almeno per la via di somministrazione raccomandata.

C. RESISTENZA

In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive e di infestazioni parassitarie degli animali, occorre fornire i dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.

Capitolo II

Requisiti clinici

1. Principi generali

Le prove cliniche servono a mettere in evidenza o a verificare l'effetto terapeutico del medicinale veterinario somministrato alle dosi raccomandate, al fine di precisarne le indicazioni e le controindicazioni per specie, età, razza e sesso, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali negativi nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove cliniche controllate). È opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un placebo quanto con l'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale autorizzato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri clinici convenzionali. Dovranno essere impiegati e giustificati adeguati metodi statistici.

In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile, si dovrà tener conto in modo particolare:

- della resa della produzione animale,
- della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche),
- del rendimento nutritivo e della crescita dell'animale,
- dello stato di salute generale dell'animale.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni reali.

Qualora, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico in quanto:

- a) i casi per i quali è indicato il medicinale in questione sono tanto rari che sarebbe illogico obbligare il richiedente a fornire tutte le informazioni;
- b) lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di dare tutte le informazioni,

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

- a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione veterinaria e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;
- b) il foglietto illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni debbono richiamare l'attenzione del veterinario curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, le informazioni disponibili sul medicinale sono ancora incomplete.

2. Esecuzione delle prove

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare per iscritto e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 riguardanti l'etichettatura dei medicinali veterinari si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

Capitolo III

Informazioni e documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo sull'efficacia deve contenere un'introduzione in cui si definisce l'argomento e deve riportare i necessari riferimenti bibliografici.

Le informazioni sulle prove precliniche e cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva. È necessario riportare tutte le ricerche e tutte le prove, siano esse favorevoli o sfavorevoli al richiedente.

1. Risultati delle osservazioni precliniche

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;
- b) delle prove attestanti i meccanismi farmacologici che stanno alla base dell'effetto terapeutico;
- c) delle prove attestanti i principali processi farmacocinetici.

È necessario descrivere in dettaglio gli eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove.

Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:

- a) un sommario;
- b) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;
- c) la valutazione statistica dei risultati, quando è necessario;
- d) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

In caso di omissione totale o parziale di tali dati, è necessario indicarne il motivo.

2.1. Risultati delle osservazioni cliniche

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:

- a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
- b) luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;

- c) informazioni sul protocollo di prova, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la quantità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;
- e) anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;
- f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;
- g) sintomi e gravità della malattia, se possibile secondo criteri usuali;
- h) l'indicazione esatta della specialità usata nella prova clinica;
- i) posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);
- j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;
- k) tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;
- l) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la messa in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non è sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;
- m) tutte le informazioni relative agli effetti imprevisi constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa-effetto;
- n) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);
- o) incidenza sulla qualità dei prodotti alimentari ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;
- p) conclusione su ciascun caso individuale o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.

L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui ai punti da a) a p) deve essere giustificata.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno 5 anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del prodotto.

2.2. *Sommario e conclusioni*

Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare quanto segue:

- a) il numero di controlli, il numero di animali trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;
- b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- c) per gli animali di controllo precisare se:
 - non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico,
 - hanno ricevuto un placebo,
 - hanno ricevuto un altro medicinale autorizzato ad effetto noto,
 - hanno ricevuto la sostanza attiva in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;

- d) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
- e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella riproduzione e nella qualità dei prodotti alimentari);
- f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa delle loro età della loro condizioni di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione, o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;
- g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sull'innocuità alle condizioni di impiego proposte, sull'efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle delle sue sostanze attive somministrate separatamente.

3. Relazione conclusiva

La relazione conclusiva deve essere redatta da esperti e deve contenere una completa analisi critica delle informazioni precliniche e cliniche, tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, nonché un riassunto dettagliato dei risultati delle prove e delle sperimentazioni presentate, insieme con indicazioni bibliografiche esatte.

TITOLO II

Requisiti dei medicinali veterinari ad azione immunologica

Fatti salvi i requisiti specifici definiti dalla legislazione comunitaria per quanto riguarda il controllo e l'eradicazione di malattie animali, i seguenti requisiti saranno applicati ai prodotti medicinali veterinari immunologici.

PARTE 5

Sommario del fascicolo

A. DATI AMMINISTRATIVI

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

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie di un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale immunologico veterinario, ai sensi dell'articolo 44 (unitamente ad una breve descrizione del luogo di produzione). Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare l'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, se richiesto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 15, paragrafi 2 e 3, su tutti gli aspetti della documentazione è necessario presentare relazioni di esperti.

Ciascuna di tali relazioni consiste in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il riassunto devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

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

PARTE 6

Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari ad azione immunologica

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

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

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

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

- della o delle sostanze attive,
- dei componenti dei coadiuvanti,
- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.,
- dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

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

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti della specialità bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera c):

- per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione,

- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

3. Composizione quantitativa

Per indicare la «composizione quantitativa» delle sostanze attive di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto e il peso proteico specifico, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume e per quanto riguarda il coadiuvante e i costituenti dell'eccipiente, il peso ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste alla sezione B.

Nei casi in cui è stata definita l'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.

Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

4. Sviluppo dei medicinali

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei componenti e del recipiente, corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore e deve essere dimostrata l'efficacia di ciascun sistema di conservazione.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE DEL PRODOTTO FINITO

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione sul mercato, ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbica,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito,
- menzione delle sostanze che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione,
- informazioni sulla miscela, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate,
- indicazione degli stadi della produzione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove in corso di fabbricazione.

C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione della sostanza attiva sono considerati come un singolo materiale di partenza.

Nel caso di:

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

fabbricata da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono i risultati delle prove in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati e devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

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

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

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera i). In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora una sostanza non sia descritta né nella farmacopea europea né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla farmacopea di un paese terzo; in questo caso si deve presentare la monografia corredata, eventualmente, della traduzione di cui il richiedente sarà responsabile.

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

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

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

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

Qualora una materia prima non sia descritta né nella farmacopea europea né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione. Per le sostanze attive, è necessario fornire la dimostrazione che la monografia è atta a controllarne la qualità.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

2.1. Materie prime di origine biologica

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su banche di cellule prestabilite. Per i sieri va indicato lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

L'origine e l'anamnesi delle materie prime deve essere descritta e documentata. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica è necessario fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei geni di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome, origine e funzione del replicone, del promotore, dell'intensificatore e degli altri elementi regolatori), il controllo del frammento di DNA o di RNA effettivamente inserito, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasduzione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero della copia e la stabilità genetica.

Per semenze, banche di cellule e sieri destinati alla produzione di sieri immunizzanti è necessario effettuare prove per accertarsi della loro identità e della presenza di agenti avventizi.

Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione si devono fornire le seguenti informazioni:

- descrizione dettagliata circa l'origine delle sostanze,
- descrizione dettagliata sui metodi di lavorazione, di purificazione e d'inattivazione nonché informazioni relative alla convalida di tali procedimenti ed ai metodi di controllo in fase di fabbricazione,
- descrizione dettagliata circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti avventizi si rivela certa o probabile, le sostanze devono essere scartate e possono essere utilizzate soltanto in circostanze del tutto eccezionali, qualora la lavorazione successiva garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti; l'eliminazione e/o l'inattivazione vanno dimostrate.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.

Nel caso di vaccini vivi attenuati è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

Se necessario, devono essere forniti campioni della materia prima di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2. *Materie prime di origine non biologica*

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:

- la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici,
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la farmacopea europea,
- la funzione della materia prima,
- i metodi di identificazione,
- la purezza deve essere descritta in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici; è richiesta una breve descrizione delle prove svolte per stabilire la purezza di ciascun lotto della sostanza,
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. PROVVEDIMENTI SPECIFICI A FINI DI PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI DI ORIGINE ANIMALE

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alle direttrici ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

E. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi allo scopo di accertare la regolarità dei processi di fabbricazione del prodotto finito.

2. Per i vaccini inattivati o detossificati, le prove d'inattivazione e di detossificazione vanno effettuate per ogni serie prodotta subito dopo il processo di inattivazione o di detossificazione.

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, paragrafo 1, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni partita di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

1. Caratteri generali del prodotto finito

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito, anche se sono stati effettuati nel corso della fabbricazione.

Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche, chimiche o microbiologiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

2. Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive

Per tutte le prove, i procedimenti di analisi del prodotto finito vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli senza difficoltà.

Il dosaggio dell'attività biologica della o delle sostanze attive deve essere eseguito su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Se necessario, deve essere svolta una prova specifica di identificazione.

In alcuni casi eccezionali nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive numerose o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in una fase intermedia della fabbricazione, il più vicino possibile al termine di tale processo. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare che il medicinale veterinario ad azione immunologica posto in commercio sia conforme alla sua formula.

3. Identificazione e dosaggio dei coadiuvanti

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura del coadiuvante e dei suoi componenti.

4. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

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

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi figurino nella lista allegata alla direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

5. Prove di innocuità

Indipendentemente dai risultati delle prove presentate conformemente alla parte 7 del presente allegato, sono richieste informazioni circa le prove di innocuità, che di preferenza consisteranno in studi di sovradosaggio effettuati su almeno una delle specie di destinazione più sensibili e per la via di somministrazione che presenta il maggior rischio tra quelle raccomandate.

6. Prova della sterilità e della purezza

Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti avventizi o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di fabbricazione.

7. Inattivazione

Se del caso, la prova di inattivazione deve essere svolta sul prodotto nel suo contenitore finale.

8. Umidità residua

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni partita di prodotto liofilizzato.

9. Omogeneità dei lotti

Al fine di garantire che l'efficacia del prodotto sia la stessa per tutti i lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, sono obbligatorie sia sul prodotto finale sfuso sia su ogni partita di prodotto finito prove di efficacia con l'impiego di metodi in vivo o in vitro comportanti, se possibile, opportuni materiali di riferimento, con adeguati limiti di tolleranza; in taluni casi eccezionali, le prove di efficacia possono essere effettuate in una fase intermedia, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettere f) e g), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; tali prove, che sono obbligatoriamente in tempo reale, devono essere effettuate su un numero di lotti sufficiente in base al processo di produzione descritto e sui prodotti inseriti nel o nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate.

In caso di prodotti da somministrare nel cibo, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i dati che giustificano tale periodo.

PARTE 7**Prove di sicurezza****A. INTRODUZIONE**

1. Le prove di sicurezza servono a mettere in evidenza i rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale sugli animali alle condizioni proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto.

Qualora i medicinali veterinari ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, suscettibili in particolare di essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.

2. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi degli articoli 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni della sezione B.
3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove di laboratorio siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nelle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE.

B. REQUISITI GENERALI

1. Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione.
2. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il massimo titolo o l'efficacia massima ai fini dichiarati nella domanda.
3. I campioni da usare per le prove di sicurezza devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

C. PROVE DI LABORATORIO**1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica**

Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se del caso, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. È necessario registrare altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva

È necessario somministrare una dose eccessiva del medicinale per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali appartenenti alle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali è di almeno 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

La prova della somministrazione ripetuta di una dose può essere necessaria per evidenziare gli effetti negativi consecutivi a tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco, mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

4. Esame della funzione riproduttiva

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi atti a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il prodotto rappresenti un pericolo. In tal caso va esaminata la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per ciascuna delle vie di somministrazione raccomandate; dovranno inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Tali prove possono far parte degli studi di sicurezza descritti al punto 1.

5. Esame delle funzioni immunologiche

Qualora il medicinale veterinario ad azione immunologica sia suscettibile d'influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi**6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino**

La trasmissione dell'agente immunologico dagli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente ricettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2. *Diffusione all'interno dell'animale vaccinato*

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Tali prove sono obbligatorie nel caso di vaccini vivi per zoonosi radicate in animali da cui si ricavano prodotti alimentari.

6.3. *Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati*

Tale proprietà deve essere analizzata con materiale proveniente dal passaggio meno attenuato tra la semenza di partenza e il prodotto finale. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati almeno cinque passaggi consecutivi in animali appartenenti alle specie cui è destinato il farmaco. Se ciò non fosse tecnicamente possibile, a causa dell'incapacità degli organismi di riprodursi in modo adeguato, si deve realizzare il maggior numero possibile di passaggi nelle specie a cui è destinato il medicinale. Eventualmente si può effettuare la propagazione in vitro dell'organismo fra i vari passaggi in vivo. I passaggi devono essere compiuti usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza.

6.4. *Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino*

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotropismo).

6.5. *Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici*

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riordinamento genomico con agenti immunologici presenti sul posto o con altri.

7. **Studio dei residui**

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora per produrre il farmaco siano stati impiegati coadiuvanti e/o conservanti, è necessario considerare l'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari e, se del caso, studiarne gli effetti. Inoltre, nel caso di vaccini vivi per zoonosi, può essere richiesta la determinazione dei residui nella zona dell'iniezione, oltre alle prove esposte al punto 6.2.

Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà giustificata in base ai risultati dello studio dei residui.

8. **Interazioni**

È necessario indicare tutte le interazioni note con altri prodotti.

D. **STUDI IN CAMPO**

Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da studi in campo.

E. **ECOTOSSICITÀ**

Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari ad azione immunologica serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità degli articoli 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive o ai suoi metaboliti appropriati, tenendo conto:

- delle specie a cui è destinato il medicinale e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale),

- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti,
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

Se i risultati della prima fase indicano la possibilità di esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase per valutare l'eventuale ecotossicità del farmaco, tenendo conto del grado e della durata di esposizione e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

Tali studi supplementari vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario immunologico e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

PARTE 8

Prove di efficacia

A. INTRODUZIONE

1. Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.
2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1, sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.
3. Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

4. Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.
5. Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

B. REQUISITI GENERALI

1. La scelta degli agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali testimoni non trattati.

In generale, tali prove devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni reali, in particolare con animali testimoni non trattati.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il richiedente deve dimostrare la validità di tutti i metodi impiegati e presentare i risultati nel modo più preciso.

È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino. Tutte le informazioni riguardanti l'inizio e la durata dell'immunità devono essere comprovate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescente o sinergico del farmaco o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il minimo titolo o l'efficacia minima ai fini dichiarati nella domanda.
7. I campioni da usare per le prove di efficacia devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.

C. PROVE DI LABORATORIO

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco alle condizioni d'impiego raccomandate. Per quanto possibile, le condizioni in cui viene effettuata la prova di «challenge» devono simulare la situazione infettiva naturale, ad esempio per quanto riguarda la quantità di organismi «challenge» e la loro via di somministrazione.
2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

D. SPERIMENTAZIONI IN CAMPO

1. Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da sperimentazioni in campo.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

PARTE 9

Informazioni e documenti riguardanti le prove di sicurezza e di efficacia dei medicinali veterinari ad azione immunologica

A. INTRODUZIONE

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 7 e 8, nonché un sommario e citazioni bibliografiche. L'eventuale omissione di prove o sperimentazioni prescritte nelle parti 7 e 8 deve essere dichiarata e giustificata.

B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

- 1) un sommario;
- 2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;

- 3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati;
- 4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 5) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie, ecc.;
- 6) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 7) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- 9) insorgenza e decorso di tutte le malattie eventualmente intercorrenti;
- 10) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;
- 11) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

C. STUDI IN CAMPO

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio obiettivo. Esse comprendono:

- 1) un sommario;
- 2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;
- 3) luogo e data della somministrazione, nome e indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;
- 4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;
- 5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;
- 6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- 7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;
- 8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;
- 9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;
- 10) l'incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);
- 11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

- 14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;
- 15) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

D. CONCLUSIONI GENERALI

È necessario esporre le conclusioni generali su tutti i risultati delle prove e delle sperimentazioni svolte in conformità delle disposizioni contenute nelle parti 7 e 8. Tali conclusioni devono contenere una discussione obiettiva dei risultati ottenuti e devono condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.

E. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Devono essere elencate in dettaglio tutte le indicazioni bibliografiche citate nel sommario di cui alla sezione A.

ALLEGATO II

PARTE A

**Direttive abrogate ed atti modificazioni successive
(articolo 96)**

Direttiva 81/851/CEE del Consiglio (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 1)
Direttiva 90/676/CEE del Consiglio (GU L 373 del 31.12.1990, pag. 15)
Direttiva 90/677/CEE del Consiglio (GU L 373 del 31.12.1990, pag. 26)
Direttiva 92/74/CEE del Consiglio (GU L 297 del 13.10.1992, pag. 12)
Direttiva 93/40/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 31)
Direttiva 2000/37/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 25)

Direttiva 81/852/CEE del Consiglio (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 16)
Direttiva 87/20/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 34)
Direttiva 92/18/CEE del Consiglio (GU L 97 del 10.4.1992, pag. 1)
Direttiva 93/40/CEE del Consiglio
Direttiva 1999/104/CE della Commissione (GU L 3 del 6.1.2000, pag. 18)

PARTE B

**Lista dei termini di attuazione nel diritto nazionale
(articolo 96)**

Direttiva	Termine di attuazione
Direttiva 81/851/CEE	9 ottobre 1983
Direttiva 81/852/CEE	9 ottobre 1983
Direttiva 87/20/CEE	1° luglio 1987
Direttiva 90/676/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 90/677/CEE	20 marzo 1993
Direttiva 92/18/CEE	1° aprile 1993
Direttiva 92/74/CEE	31 dicembre 1993
Direttiva 93/40/CEE	1° gennaio 1995
	1° gennaio 1998 (art. 1.7)
Direttiva 1999/104/CE	1° gennaio 2000
Direttiva 2000/37/CE	5 dicembre 2001

ALLEGATO III

TAVOLA DI CONCORDANZA

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1, punti 1 e 2	art. 1, punti 1 e 2	art. 1, par. 1			
art. 1, punto 3		art. 1, par. 2, secondo trattino			
art. 1, punto 4	art. 1, punto 3	art. 1, par. 1			
art. 1, punti 5 e 6		art. 1, par. 2, terzo e quarto trattino			
art. 1, punto 7				art. 1, par. 2	
art. 1, punto 8					art. 1, par. 1
art. 1, punto 9		art. 5, comma 3, punto 8			
art. 1, punti da 10 a 16		art. 42 ter, primo comma			
art. 1, punto 17		art. 50 bis, par. 1, secondo comma			
art. 1, punto 18		art. 16, par. 1			
art. 1, punto 19		art. 18, par. 1, nota a piè di pagina			
art. 2		art. 2, par. 1			
art. 3, punto 1, primo comma		art. 2, par. 2, primo trattino			
art. 3, punto 1, secondo comma		art. 2, par. 3			
art. 3, punto 2				art. 1, par. 3	
art. 3, punti 3 e 4	art. 1, punti 4 e 5 e art. 2, par. 3	art. 1, par. 1			
art. 3, punto 5		art. 2, par. 2, terzo trattino			
art. 3, punto 6		art. 1, punto 4			
art. 4, par. 1				art. 1, par. 4	
art. 4, par. 2		art. 3			
art. 5		art. 4, par. 1, primo comma			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 6		art. 4, par. 2, primo comma			
art. 7		art. 4, par. 1, secondo comma			
art. 8		art. 4, par. 1, terzo comma			
art. 9		art. 4, par. 3, primo comma			
art. 10, par. 1 e 2, secondo e terzo comma		art. 4, par. 4, primo e secondo comma			
art. 10, par. 2, terzo comma					art. 2, par. 1, secondo comma
art. 11		art. 4, par. 4, terzo comma			
art. 12, par. 1		art. 5, primo comma			
art. 12, par. 2		art. 5, secondo comma			
art. 12, par. 3, lettere da a) ad i)		art. 5, terzo comma, punti da 1 a 9	art. 1, primo comma		
art. 12, par. 3, lettera j)		art. 5, terzo comma, punto 10, primo comma			
art. 12, par. 3, lettere da k) a n)		Art. 5, terzo comma, punti da 11 a 14			
art. 13, par. 1		art. 5, terzo comma, punto 10, secondo comma			
art. 13, par. 2			art. 1, secondo comma		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15, par. 1		art. 6			
art. 15, par. 2 e 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17, par. 1					art. 7, par. 1
art. 17, par. 2					art. 7, par. 3
art. 17, par. 3					art. 4, secondo comma
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, primo comma					art. 2, par. 3

art. 20, secondo comma					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26, par. 1 e 2		art. 12			
art. 26, par. 3		art. 15, par. 2			
art. 27, par. 1		art. 14, par. 1, primo comma			
art. 27, par. 2		art. 14, par. 1, secondo comma			
art. 27, par. 3		art. 14, par. 2			
art. 27, par. 4 e 5		art. 14, par. 3 e 4			
art. 28		art. 15, par. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31, par. 1		art. 16, par. 1			
art. 31, par. 2		art. 16, par. 2	art. 2		
art. 31, par. 3		art. 16, par. 3			
art. 32, par. 1		art. 17, par. 3			
art. 32, par. 2		art. 17, par. 1			
art. 32, par. 3		art. 17, par. 2			
art. 32, par. 4		art. 17, par. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, par. 1			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 38		art. 22, par. 2, 3 e 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 bis			
art. 41		art. 23 ter			
art. 42		art. 23 quater			
art. 43		art. 22, par. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28, par. 1			
art. 48		art. 28, par. 2			
art. 49		art. 28, par. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 bis			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, par. 1		art. 30, par. 1, primo e secondo comma			
art. 55, par. 2		art. 30, par. 1, terzo comma			
art. 55, par. 3		art. 30, par. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, par. 1, 2 e 3		art. 43			
art. 58, par. 4		art. 47			
art. 59, par. 1		art. 44			
art. 59, par. 2		art. 45			

art. 59, par. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, par. 1		art. 48, primo comma			
art. 61, par. 2		art. 48, secondo comma			
art. 61, par. 3		art. 48, terzo comma			
art. 62		art. 49, primo comma			
art. 63		art. 50			
art. 64, par. 1					art. 2, par. 2
art. 64, par. 2					art. 7, par. 2
art. 65, par. 1		art. 50 bis, par. 1, primo e terzo comma			
art. 65, par. 2, 3 e 4		art. 50 bis, par. 2, 3 e 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4, par. 3, terzo comma			
art. 68		art. 1, par. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4, par. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 sexies			
art. 73		art. 42 bis			
art. 74		art. 42 quater			
art. 75		art. 42 quinquies			
art. 76		art. 42 septies			
art. 77 par. 1		art. 42 octies			
art. 77 par. 2		art. 42 ter, secondo comma			
art. 78		art. 42 nonies			
art. 79		art. 42 decies			
art. 80, par. 1		art. 34, primo e secondo comma			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 80, par. 2				art. 3, par. 1	
art. 80, par. 3		art. 34, terzo comma			
art. 81, par. 1		art. 35			
art. 81, par. 2				art. 3, par. 2	
art. 82				art. 3, par. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4, primo comma
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 undecies	art. 2 ter		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		art. 40, 41 e 49 secondo comma			
art. 95		art. 4, par. 2, secondo comma			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—
art. 98	—	—	—	—	—
allegato I			allegato		
allegato II	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—

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

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

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

vista la proposta della Commissione,

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

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

considerando quanto segue:

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

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

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

⁽¹⁾ GU C 75 del 15.3.2000, pag. 11.

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

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

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

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

⁽⁶⁾ GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14.

⁽⁷⁾ GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16.

⁽⁸⁾ GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44.

⁽⁹⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1.

⁽¹⁰⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5.

⁽¹¹⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8.

⁽¹²⁾ GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13.

⁽¹³⁾ GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8.

- (7) I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali.
- (8) Le norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo dei medesimi e, pertanto, per la salvaguardia della salute pubblica, sono atti a facilitare la circolazione dei medicinali in quanto fissano regole comuni per l'esecuzione delle prove, la costituzione dei fascicoli e l'istruzione delle domande.
- (9) L'esperienza ha dimostrato la necessità di precisare ancora meglio i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e/o cliniche ai fini dell'autorizzazione di un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato, senza peraltro svantaggiare le ditte innovatrici.
- (10) Tuttavia considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità.
- (11) L'adozione delle stesse norme e protocolli da parte di tutti gli Stati membri permetterà alle competenti autorità di giudicare sulla base di prove uniformi e secondo criteri comuni, contribuendo in tal modo a prevenire le divergenze di valutazione.
- (12) Ad eccezione dei medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione comunitaria centralizzata, istituita con il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ⁽¹⁾, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale rilasciata da uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano fondati motivi di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la sanità pubblica. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati; che tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.
- (13) A tal fine, è opportuno istituire un comitato per le specialità medicinali facente capo all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.
- (14) La presente direttiva costituisce una tappa importante nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali; tuttavia tenuto conto dell'esperienza acquisita, in particolare in seno al comitato per le specialità medicinali, potrebbero rivelarsi necessarie nuove misure per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti.
- (15) Per garantire una migliore tutela della sanità pubblica ed evitare un'inutile duplicazione dei lavori d'istruzione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, gli Stati membri devono elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni; inoltre uno Stato membro deve poter sospendere l'istruzione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale già oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.
- (16) A seguito dell'instaurazione del mercato interno sarà possibile sopprimere i controlli specifici che garantiscono la qualità dei medicinali importati da paesi terzi solo se la Comunità abbia già preso le opportune disposizioni per accertarsi che i necessari controlli siano stati effettuati nel paese di esportazione.
- (17) È necessario adottare disposizioni specifiche per i medicinali immunologici, omeopatici, radiofarmacologici nonché per i medicinali derivati dal sangue umano o dal plasma umano.
- (18) Tutte le norme relative ai radiofarmaci devono tenere conto della direttiva 84/466/Euratom del Consiglio, del 3 settembre 1984, che stabilisce le misure fondamentali relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami e a trattamenti clinici ⁽²⁾. Esse devono anche tenere conto della direttiva 80/836/Euratom del Consiglio, del 15 luglio 1980, che modifica le direttive che fissano le norme fondamentali relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro

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

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

i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti ⁽¹⁾, il cui scopo è di evitare l'esposizione dei lavoratori e dei pazienti a dosi eccessive o inutilmente elevate di radiazioni ionizzanti, e in particolare dell'articolo 5, lettera c), che prescrive un'autorizzazione preventiva per l'addizione di sostanze radioattive nei medicinali nonché per l'importazione di tali medicinali.

- (19) La Comunità sostiene appieno gli sforzi del Consiglio d'Europa per incentivare la donazione volontaria e non remunerata di sangue o di plasma allo scopo di rendere autosufficiente tutta la Comunità nell'approvvigionamento di prodotti a base di sangue ed assicurare il rispetto dei principi etici nel commercio di sostanze terapeutiche di origine umana.
- (20) Le norme che consentono di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali derivati da sangue o da plasma umani devono essere applicate allo stesso modo sia agli stabilimenti pubblici che a quelli privati, nonché al sangue e al plasma importati dai paesi terzi.
- (21) In considerazione delle caratteristiche particolari dei medicinali omeopatici, quali il loro bassissimo tenore di principi attivi e la difficoltà di applicare loro la convenzionale metodologia statistica relativa alle prove cliniche, appare opportuno istituire una procedura specifica semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici immessi in commercio senza particolari indicazioni terapeutiche ed in una forma farmaceutica ed un dosaggio che non presentino alcun rischio per il paziente.
- (22) I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, per quanto riguarda la registrazione e l'autorizzazione di immissione in commercio, a medicinali omeopatici.
- (23) È opportuno fornire innanzi tutto ai consumatori di medicinali omeopatici un'indicazione molto chiara circa il carattere omeopatico degli stessi nonché sufficienti garanzie di qualità e di innocuità.
- (24) È necessario armonizzare le norme riguardanti la fabbricazione, il controllo e l'ispezione dei medicinali omeopatici allo scopo di consentire la circolazione nell'intera Comunità di medicinali sicuri e di buona qualità.
- (25) Per un medicinale omeopatico immesso sul mercato con indicazioni terapeutiche o in forma farmaceutica che presenti rischi potenziali, da valutarsi in relazione all'effetto terapeutico atteso, si devono applicare le norme comuni che disciplinano l'autorizzazione ad immettere sul mercato un medicinale. Che gli Stati membri in cui

esiste una tradizione omeopatica devono in particolare poter applicare norme speciali per valutare i risultati delle prove volte ad accertare la sicurezza e l'efficacia di tali medicinali, purché notifichino tali norme alla Commissione.

- (26) Per facilitare la circolazione dei medicinali ed evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro vengano ripetuti in un altro Stato membro, occorre determinare le condizioni minime di fabbricazione e di importazione dai paesi terzi, nonché di concessione della relativa autorizzazione.
- (27) È necessario che, negli Stati membri, la sorveglianza e il controllo della fabbricazione dei medicinali siano effettuati da soggetti in possesso dei requisiti minimi di qualificazione.
- (28) Per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immunologico o derivato dal sangue o dal plasma umani, il fabbricante deve dimostrare di poter ottenere costantemente partite omogenee fra di loro. Per quanto riguarda i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, egli deve inoltre dimostrare, per quanto lo consentano gli sviluppi della tecnica, che questi sono esenti da contaminanti virali specifici.
- (29) Occorre armonizzare le condizioni di fornitura di medicinali al pubblico.
- (30) A tale riguardo chiunque si sposti all'interno della Comunità ha il diritto di recar seco per il proprio uso personale una quantità ragionevole di medicinali lecitamente acquisiti. Deve essere parimenti possibile ad una persona residente in uno Stato membro farsi inviare da un altro Stato membro un quantitativo ragionevole di medicinali destinati al proprio uso personale.
- (31) In forza del regolamento (CEE) n. 2309/93 alcuni medicinali sono soggetti ad autorizzazione comunitaria per l'immissione in commercio. In tale ambito è opportuno stabilire la classificazione in materia di fornitura dei medicinali soggetti ad un'autorizzazione comunitaria di immissione in commercio. È dunque importante fissare i criteri in base ai quali verranno prese le decisioni comunitarie.
- (32) In un primo tempo è pertanto opportuno armonizzare i principi fondamentali relativi alla classificazione in materia di fornitura dei medicinali nella Comunità o nello Stato membro interessato, ispirandosi ai principi già definiti a questo proposito dal Consiglio d'Europa nonché ai lavori di armonizzazione svolti nell'ambito delle Nazioni Unite per quanto riguarda gli stupefacenti e le sostanze psicotrope.

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

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

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

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

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

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

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

TITOLO I

DEFINIZIONI

Articolo 1

Ai fini della presente direttiva, valgono le seguenti definizioni:

1) *specialità medicinale*:

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

2) *medicinale*:

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

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

3) *sostanza*:

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

— umana, come:

il sangue umano e suoi derivati,

— animale, come:

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

— vegetale, come:

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

— chimica, come:

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

⁽¹⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

4) *medicinale immunologico:*

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

- a) i vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare:
 - i) gli agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva, quali il vaccino anticolerico, il BCG, il vaccino antipolio, il vaccino antivaioleso;
 - ii) gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità comprendenti tra l'altro la tubercolina e la tubercolina PPD, le tossine utilizzate per i test di Schick e Dick, la brucellina;
 - iii) gli agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva quali l'antitossina difterica, la globulina antivaioleso, la globulina antilinfocitica.
- b) gli allergeni sono qualsiasi medicinale che ha lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.

5) *medicinale omeopatico:*

ogni medicinale ottenuto da prodotti, sostanze o composti denominati «materiali di partenza omeopatici» secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri.

Un medicinale omeopatico può contenere anche più principi.

6) *radiofarmaco:*

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

7) *generatore di radionuclidi:*

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

8) *kit di radionuclidi:*

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

9) *precursore di radionuclidi:*

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

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

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

11) *effetto collaterale negativo:*

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

12) *grave effetto collaterale negativo:*

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

13) *effetto collaterale negativo inatteso:*

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

14) *rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:*

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

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

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

16) *abuso di medicinali:*

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

17) *distribuzione all'ingrosso di medicinali:*

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

18) *obbligo di servizio pubblico:*

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

19) *prescrizione medica:*

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

20) *denominazione del medicinale:*

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

21) *denominazione comune:*

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

22) *dosaggio del medicinale:*

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

23) *confezionamento primario:*

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

24) *imballaggio esterno:*

l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario.

25) *etichettatura:*

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

26) *foglietto illustrativo:*

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

27) *Agenzia:*

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

28) *rischio per la sanità pubblica:*

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

TITOLO II

CAMPO D'APPLICAZIONE

Articolo 2

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

Articolo 3

La presente direttiva non si applica a quanto segue:

- 1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale);
- 2) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale);
- 3) ai medicinali destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo;
- 4) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato;
- 5) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;
- 6) al sangue intero, al plasma né agli emoplasti di origine umana.

Articolo 4

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

2. La presente direttiva non osta all'applicazione della decisione 86/346/CEE del Consiglio, del 25 giugno 1986, che accetta a nome della Comunità l'accordo europeo per lo scambio delle sostanze terapeutiche di origine umana ⁽¹⁾.

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

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

Articolo 5

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

TITOLO III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

CAPO 1

Autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 6

1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CEE) n. 2309/93.

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

Articolo 7

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

Articolo 8

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

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

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

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

b) denominazione del medicinale;

c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, in termini usuali, ad esclusione delle formule chimiche gregge, e con la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità qualora tale denominazione esista;

d) descrizione del modo di fabbricazione;

e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;

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

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

h) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante (analisi qualitativa e quantitativa dei componenti e del prodotto finito, prove particolari, ad esempio prove di sterilità, prove per la ricerca di sostanze pirogene, ricerca dei metalli pesanti, prove di stabilità, prove biologiche e di tossicità, controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione);

i) risultati delle prove:

— chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche,

— tossicologiche e farmacologiche,

— cliniche,

⁽¹⁾ GU L 207 del 30.7.1986, pag. 1.

- j) il riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto conformemente all'articolo 11, uno o più campioni o esemplari dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario della specialità medicinale nonché il foglietto illustrativo;
- k) un documento dal quale risulti che il fabbricante ha ottenuto nel proprio paese l'autorizzazione a produrre medicinali;
- l) copia di ogni autorizzazione ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente secondo l'articolo 11 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 21, copia del foglietto illustrativo proposto in conformità dell'articolo 59 o approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 61, nonché i particolari di qualsiasi decisione di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.
- ii) che il componente o i componenti del medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza, mediante una bibliografia scientifica dettagliata, oppure
- iii) che il medicinale è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità e in commercio nello Stato membro cui si riferisce la domanda; questo periodo è di dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia autorizzato in virtù della procedura istituita dall'articolo 2, paragrafo 5, della direttiva 87/22/CEE del Consiglio ⁽¹⁾; inoltre, uno Stato membro può altresì estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio nel suo territorio se ritiene che le esigenze della salute pubblica lo richiedano. Gli Stati membri possono non applicare il periodo di sei anni oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il medicinale originale.

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

Queste informazioni sono aggiornate regolarmente.

Articolo 9

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

- una descrizione generale del sistema con una dettagliata descrizione di quei componenti dello stesso suscettibili di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del nuclide discendente,
- le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluato o del sublimato.

Articolo 10

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

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

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

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

Articolo 11

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le seguenti informazioni:

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

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

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

dia, come un eluito, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

Articolo 12

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

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

- a) procedere ai lavori inerenti alla loro specializzazione (analisi, farmacologia e scienze sperimentali analoghe, clinica) e descrivere obiettivamente i risultati ottenuti (qualitativi e quantitativi);
- b) descrivere le constatazioni che essi hanno fatto conformemente all'allegato I e dichiarare quanto segue:
 - per l'analista, se il medicinale è conforme alla composizione dichiarata, fornendo tutte le giustificazioni sui metodi di controllo che saranno impiegati dal fabbricante,
 - per il farmacologo o lo specialista avente una competenza sperimentale analoga, qual è la tossicità del medicinale e quali sono le proprietà farmacologiche costatate,
 - per il clinico, se ha potuto riscontrare sulle persone curate con il medicinale prodotto gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal richiedente a norma degli articoli 8 e 10, se il medicinale è ben tollerato, qual è la posologia che egli consiglia e quali sono le eventuali controindicazioni e gli effetti collaterali negativi;
- c) giustificare l'eventuale ricorso alla bibliografia scientifica dettagliata di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a) ii).

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

CAPO 2

Disposizioni speciali relative ai medicinali omeopatici

Articolo 13

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

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

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

Articolo 14

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

- via di somministrazione orale o esterna,
- assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale,
- grado di diluizione che garantisca l'innocuità del medicinale; in particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10 000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una prescrizione medica.

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

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

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

Articolo 15

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

- denominazione scientifica o altra denominazione figurante in una farmacopea dei materiali di partenza omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare,
- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia,
- fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione seguiti,
- autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto,
- copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri,
- uno o più campioni o modelli dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare,
- dati concernenti la stabilità del medicinale.

Articolo 16

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

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

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

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

CAPO 3

Procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Articolo 17

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

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

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

Articolo 18

Quando uno Stato membro è informato a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera l), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale oggetto di domanda di autorizzazione nello Stato membro interessato, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione di cui al secondo comma dell'articolo 21, paragrafo 4.

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

Articolo 19

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

- 1) verifica la conformità del fascicolo presentato con l'articolo 8 e l'articolo 10, paragrafo 1, ed esamina se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 2) può sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo di un laboratorio statale o di un laboratorio all'uopo designato, e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h), siano soddisfacenti;
- 3) può, eventualmente, esigere che il richiedente completi il fascicolo per quanto riguarda gli elementi di cui all'articolo 8, paragrafo 3, e all'articolo 10, paragrafo 1. Quando l'autorità competente si avvale di questa facoltà, i termini di cui all'articolo 17 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti, detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per spiegarsi verbalmente o per iscritto.

Articolo 20

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché:

- a) le autorità competenti si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi sono in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), e/o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, lettera h);
- b) le autorità competenti possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, in casi eccezionali e giustificati, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione e/o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso, le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche nello stabilimento indicato.

Articolo 21

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

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

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

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

Articolo 22

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

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

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

Articolo 23

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

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

Articolo 24

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

Articolo 25

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

Articolo 26

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

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

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

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

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

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

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

3. Il comitato adotta il proprio regolamento interno.

Articolo 28

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

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

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

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

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

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

Articolo 29

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

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

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

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

Articolo 30

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

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

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

Articolo 31

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

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

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

Articolo 32

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

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

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

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

3. Nei casi di cui agli articoli 29 e 30 il comitato, prima di emettere un parere, dà facoltà al titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio di presentare spiegazioni scritte o orali.

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

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

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

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

— la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione,

Articolo 34

— il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente a norma dell'articolo 11 deve essere modificato,

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

— un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, modificata o revocata.

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

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

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

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

Articolo 33

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

Qualora il progetto di decisione preveda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, vanno allegati i documenti di cui all'articolo 32, paragrafo 5, lettere a) e b).

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

Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente.

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

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

Le modificazioni prevedono quanto segue:

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

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

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

3. La decisione di cui al paragrafo 1 è inviata agli Stati membri interessati e al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli Stati membri rilasciano o revocano l'autorizzazione, ovvero ne modificano le condizioni secondo quanto previsto dalla decisione, entro trenta giorni dalla notificazione. Essi ne informano la Commissione e l'Agenzia.

Articolo 35

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

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

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

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

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

Articolo 36

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

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

Articolo 37

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

Articolo 38

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

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

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

Articolo 39

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

TITOLO IV

FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE

Articolo 40

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

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

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

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

Articolo 41

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

- a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;
- b) disporre, per la fabbricazione o l'importazione degli stessi, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e ciò nell'osservanza dell'articolo 20;
- c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 48.

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

Articolo 42

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

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

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

Articolo 43

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

Articolo 44

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

Articolo 45

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

Articolo 46

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

- a) disporre del personale conforme ai requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;
- b) vendere i medicinali autorizzati, soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati;
- c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modificazione che desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 41; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 48;
- d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;
- e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 48, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
- f) conformarsi ai principi e alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali fissati dal diritto comunitario.

Articolo 47

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

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

Articolo 48

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

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

Articolo 49

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

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

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

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

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

- fisica sperimentale,
- chimica generale ed inorganica,

- chimica organica,
- chimica analitica,
- chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali,
- biochimica generale ed applicata (medica),
- fisiologia,
- microbiologia,
- farmacologia,
- tecnologia farmaceutica,
- tossicologia,
- farmacognosia (materia medica) (studio della composizione e degli effetti delle sostanze attive naturali di origine vegetale o animale).

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

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

3. La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

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

Articolo 50

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

2. Il titolare d'un diploma, certificato o altro titolo, rilasciato al termine di un ciclo di formazione universitaria o di un ciclo di formazione riconosciuta equivalente dallo Stato membro interessato in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 48, in conformità della legislazione di detto Stato, potrà, qualora abbia cominciato la formazione prima del 21 maggio 1975, essere ritenuto abile a svolgere in tale Stato i compiti della persona di cui

all'articolo 48 purché prima del 21 maggio 1985 abbia esercitato per almeno due anni, sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 48, attività di controllo della produzione e/o attività di analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

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

Articolo 51

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

- a) nel caso di medicinali fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) nel caso di medicinali in provenienza da paesi terzi, ogni lotto di fabbricazione importato sia stato oggetto, nello Stato membro importatore, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali sono destinati alla vendita, la persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme al presente articolo in un registro o documento equivalente, previsto a tal fine; il registro o documento equivalente viene tenuto aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione degli

agenti designati dalle autorità competenti per un periodo conforme alle disposizioni dello Stato membro interessato e almeno per un periodo di cinque anni.

Articolo 52

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

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

Articolo 53

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

TITOLO V

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Articolo 54

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

- a) la denominazione del medicinale, seguita dalla denominazione comune quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e quando la sua denominazione è un nome di fantasia; quando per un medicinale esistono varie forme farmaceutiche o varie dosi, la forma farmaceutica e/o la dose (eventualmente neonati, bambini, adulti) figurano nella denominazione del medicinale;
- b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione o, in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita impiegando le denominazioni comuni;
- c) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità di somministrazione;
- d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, previsti dalle linee direttrici pubblicate a norma dell'articolo 65; tuttavia devono essere indicati tutti gli eccipienti, se si tratta di un prodotto iniettabile, di una preparazione topica o di un collirio;
- e) il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;
- f) un'avvertenza speciale che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini;

- g) un'avvertenza speciale, se necessaria per il medicinale;
- h) la data di scadenza in linguaggio corrente (mese/anno);
- i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;
- j) le eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei rifiuti derivati da tali medicinali;
- k) il nome e l'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- l) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- m) il numero del lotto di fabbricazione;
- n) per i medicinali di autosomministrazione, l'indicazione di utilizzazione.

Articolo 55

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

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

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

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

- la denominazione del medicinale e, se necessario, il dosaggio, la via e il modo della somministrazione,
- il modo di somministrazione,
- la data di scadenza,
- il numero del lotto di fabbricazione,
- il contenuto in peso, in volume o in unità.

Articolo 56

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

Articolo 57

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

- l'indicazione del prezzo,
- l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte degli organismi di previdenza sociale,
- l'indicazione della disciplina della fornitura al paziente, in conformità del titolo VI,
- l'identificazione e l'autenticità.

Articolo 58

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

Articolo 59

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

a) per l'identificazione del medicinale:

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

b) le indicazioni terapeutiche;

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

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

Detta enumerazione deve:

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

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

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

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

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

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

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

f) un rinvio alla data di scadenza che figura sull'imballaggio corredato di:

- un'avvertenza contro qualsiasi superamento di tale data,
- all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale,
- all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

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

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

Articolo 60

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

Articolo 61

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

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

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

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

Articolo 62

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

Articolo 63

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

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

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

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

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

Articolo 64

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

Articolo 65

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

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

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

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

Articolo 66

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

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione deve riportare le indicazioni richieste all'articolo 54. Inoltre l'etichettatura del contenitore di protezione deve spiegare chiaramente tutti i codici usati sul flacone, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantità totale o unitaria di radioattività ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri contenuti nel recipiente.

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

- il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide,
- l'identificazione della partita e la data di scadenza,
- il simbolo internazionale della radioattività,
- il nome del fabbricante,
- la quantità di radioattività come specificato al paragrafo 2.

Articolo 67

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

Articolo 68

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

Articolo 69

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

- denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici, seguita dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata conformemente all'articolo 1, punto 5,
- nome e indirizzo del titolare della registrazione e, all'occorrenza, del fabbricante,
- modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione,
- data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),
- forma farmaceutica,
- contenuto della confezione,
- eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale,
- avvertenza speciale, se si impone per il medicinale,
- numero del lotto di fabbricazione,
- numero di registrazione,
- medicinale omeopatico «senza indicazioni terapeutiche approvate»,
- un suggerimento all'utente perché consulti un medico se i sintomi persistono durante l'utilizzazione del medicinale.

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

- prezzo del medicinale,
- condizioni di rimborso da parte degli organismi di sicurezza sociale.

TITOLO VI

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI

Articolo 70

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

- medicinale soggetto a prescrizione medica,
- medicinale non soggetto a prescrizione.

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

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

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

Articolo 71

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

- possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico,
- sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in condizioni anormali di utilizzazione e ciò rischia di mettere in pericolo direttamente o indirettamente la salute,
- contengono sostanze o preparazioni a base di tali sostanze, di cui è indispensabile approfondire l'attività e/o gli effetti collaterali negativi,
- salvo eccezioni, sono prescritti da un medico per essere somministrati per via parenterale.

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

- il medicinale contiene, in dose non esentata, una sostanza classificata come stupefacente o psicotropa a norma delle convenzioni internazionali (come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971),
- il medicinale può, in caso di utilizzazione anormale, comportare notevoli rischi di abusi medicamentosi, provocare una farmacodipendenza o essere usato impropriamente a fini illeciti,
- il medicinale contiene una sostanza che, a causa della sua novità o delle sue caratteristiche, potrebbe essere considerata appartenente al gruppo di cui al secondo trattino per misura cautelativa.

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

- a causa delle sue caratteristiche farmacologiche o della sua novità oppure per motivi di sanità pubblica, il medicinale è riservato a trattamenti che possono essere effettuati soltanto in ambiente ospedaliero,
- il medicinale è utilizzato nel trattamento di malattie che devono essere diagnosticate in ambiente ospedaliero o in stabilimenti che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, ma la somministrazione e il controllo possono essere effettuati al di fuori dell'ospedale,
- il medicinale è destinato a pazienti in ambulatorio ma la sua utilizzazione può produrre gravissimi effetti collaterali negativi, il che richiede una prescrizione compilata, se del caso, da uno specialista ed una sorveglianza particolare durante il trattamento.

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

- a) della dose massima unica o della dose massima giornaliera, del dosaggio, della forma farmaceutica, di talune confezioni;
- b) di altre condizioni di utilizzazione da essa specificate.

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

Articolo 72

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

Articolo 73

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

Articolo 74

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

Articolo 75

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

TITOLO VII

DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI*Articolo 76*

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

Articolo 77

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

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

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

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

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

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

7. Qualora uno Stato membro ritenga che riguardo al titolare di un'autorizzazione concessa da un altro Stato membro a norma del paragrafo 1 non ricorrano o siano venute meno le condizioni a cui l'autorizzazione medesima è stata concessa, esso ne informa immediatamente la Commissione e l'altro

Stato membro interessato. Quest'ultimo prende ogni misura necessaria e comunica alla Commissione ed al primo Stato membro le decisioni prese ed i relativi motivi.

Articolo 78

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

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

Articolo 79

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

- a) disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei e sufficienti, allo scopo di garantire una buona conservazione ed una buona distribuzione dei medicinali;
- b) disporre di personale ed in particolare di una persona responsabile designata, qualificata secondo quanto previsto dalla legislazione dello Stato membro interessato;
- c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'articolo 80.

Articolo 80

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

- a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'articolo 79, lettera a), accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;
- b) procurarsi gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero esentate da tale autorizzazione in forza dell'articolo 77, paragrafo 3;
- c) fornire medicinali unicamente a persone in possesso dell'autorizzazione di distribuzione, ovvero autorizzate nello Stato membro interessato a fornire medicinali al pubblico;

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

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

- data,
- denominazione del medicinale,
- quantitativo ricevuto o fornito,
- nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;

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

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

Articolo 81

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

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

Articolo 82

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

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

Gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate per far sì che le persone autorizzate a fornire medicinali al pubblico

siano in grado di comunicare le informazioni che consentano di risalire al canale di distribuzione di ciascun medicinale.

Articolo 83

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

- sostanze narcotiche e psicotrope sul proprio territorio,
- medicinali derivati dal sangue,
- medicinali immunologici,
- radiofarmaci.

Articolo 84

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

Articolo 85

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

TITOLO VIII

PUBBLICITÀ

Articolo 86

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

- la pubblicità dei medicinali presso il pubblico,
- la pubblicità dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a fornirli,
- la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali,
- la fornitura di campioni di medicinali,

⁽¹⁾ GU L 187 del 9.6.1975, pag. 23.

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

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

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

2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:

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

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

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

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

Articolo 87

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

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

3. La pubblicità di un medicinale:

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

— non può essere ingannevole.

Articolo 88

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

— quelli che possono essere forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica, conformemente al titolo VI,

— contenenti psicotropi o stupefacenti ai sensi delle convenzioni internazionali, come la convenzione delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971 e

— quelli che non possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico conformemente al paragrafo 2, secondo comma.

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

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

— tubercolosi,

— malattie sessualmente trasmissibili,

— altre malattie infettive gravi,

— cancro ed altri tumori,

— insonnia cronica,

— diabete ed altre malattie del metabolismo.

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

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

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

6. Gli Stati membri vietano la distribuzione diretta al pubblico di medicinali da parte dell'industria a fini promozionali; essi possono tuttavia autorizzare una siffatta distribuzione in casi eccezionali per altri scopi.

Articolo 89

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

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

b) comprende almeno:

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

- le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale,
- un invito esplicito e leggibile a leggere attentamente le avvertenze figuranti nel foglietto illustrativo o sull'imballaggio esterno, a seconda dei casi.

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

Articolo 90

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

- a) faccia apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, offrendo, in particolare, una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;
- b) suggerisca che l'efficacia del medicinale è garantita senza effetti collaterali negativi, superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale;
- c) suggerisca che il medicinale può migliorare il normale stato di buona salute del soggetto;
- d) suggerisca che la mancanza del medicinale può avere effetti pregiudizievoli sul normale stato di buona salute del soggetto; tale divieto non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 88, paragrafo 4;
- e) si rivolga esclusivamente o prevalentemente ai bambini;
- f) si riferisca ad una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone che pur non essendo scienziati né operatori sanitari possono, a motivo della loro notorietà, incitare al consumo di medicinali;
- g) assimili il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;
- h) suggerisca che la sicurezza o l'efficacia del medicinale è dovuta al fatto che si tratta di una sostanza naturale;
- i) possa indurre, attraverso una descrizione o una raffigurazione dettagliata dell'anamnesi, ad una falsa autodiagnosi;
- j) si riferisca in modo abusivo, spaventoso o ingannevole a certificati di guarigione;

- k) utilizzi in modo abusivo, spaventoso o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su una delle sue parti;
- l) indichi che il medicinale ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 91

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

- le informazioni essenziali compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto,
- la classificazione del medicinale in materia di fornitura.

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

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

Articolo 92

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

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

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

Articolo 93

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

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

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

Articolo 94

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

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

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

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

Articolo 95

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

Articolo 96

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

- a) deve essere consentito solo un numero limitato di campioni per ogni medicinale, per anno e per persona che lo prescrive;
- b) ogni fornitura di campioni deve rispondere ad una richiesta scritta, datata e firmata da parte di chi prescrive;

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

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

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

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

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

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

Articolo 97

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

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

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

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

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

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

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

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

- di far pubblicare tale decisione per esteso, o in parte, e nella forma che ritengano opportuna,
- di far pubblicare inoltre un comunicato di rettifica.

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

Articolo 98

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

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

- tiene a disposizione delle autorità o degli organismi di controllo della pubblicità farmaceutica o trasmette loro un esemplare di ogni pubblicità diffusa dalla sua impresa, corredato di una scheda su cui figurano i destinatari, le modalità di diffusione e la data della prima diffusione,
- si assicura che la pubblicità farmaceutica della sua impresa sia conforme alle disposizioni del presente titolo,
- verifica che gli informatori scientifici alle dipendenze della sua impresa siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dall'articolo 93, paragrafi 2 e 3,
- fornisce alle autorità o agli organismi preposti al controllo della pubblicità farmaceutica l'informazione e l'assistenza da essi richiesta nell'esercizio delle loro competenze,
- cura che le decisioni prese dalle autorità o dagli organismi preposti al controllo della pubblicità farmaceutica siano rispettate immediatamente e integralmente.

Articolo 99

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

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

Articolo 100

La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 13, paragrafo 2, ed all'articolo 14, paragrafo 1, è soggetta alle disposizioni del presente titolo, escluso l'articolo 87, paragrafo 1.

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

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

TITOLO IX

FARMACOVIGILANZA

Articolo 101

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

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

Articolo 102

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

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

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

Articolo 103

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

Quest'ultima è incaricata di quanto segue:

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

Articolo 104

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

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

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

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

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

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

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

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

Articolo 105

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

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

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

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

Articolo 106

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

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

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

Articolo 107

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

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

Articolo 108

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

TITOLO X

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

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

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

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

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

Articolo 110

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

TITOLO XI

VIGILANZA E SANZIONI*Articolo 111*

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

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

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

2. Gli Stati membri prendono tutte le disposizioni utili affinché i processi di fabbricazione utilizzati nella produzione di medicinali immunologici siano debitamente convalidati e consentano di assicurare in modo continuativo la conformità dei lotti.

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

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

Articolo 112

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

Articolo 113

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

Articolo 114

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

- di vaccini vivi,
- di medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione primaria dei bambini o di altri gruppi a rischio,
- di medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione di sanità pubblica,
- o di medicinali immunologici che siano nuovi o fabbricati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate o che presentino carattere innovativo per un determinato fabbricante, per un periodo transitorio di norma stabilito nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

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

2. Qualora sia previsto, nell'interesse della salute pubblica, dalla legislazione di uno Stato membro, le autorità competenti possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umani sottoponga al controllo di un laboratorio di Stato o di un laboratorio appositamente designato dei campioni prelevati da ogni singolo lotto del prodotto sfuso e/o del

prodotto finito, prima dell'immissione in circolazione, a meno che le autorità competenti di un altro Stato membro non abbiano già esaminato il lotto dichiarandolo conforme alle specifiche approvate. Gli Stati membri si accertano che detto controllo venga ultimato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

Articolo 115

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

Articolo 116

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

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

Articolo 117

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

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

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

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

Articolo 118

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

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

Articolo 119

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

TITOLO XII

COMITATO PERMANENTE

Articolo 120

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

Articolo 121

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

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

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

3. Il comitato permanente adotta il proprio regolamento interno.

TITOLO XIII

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 122

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

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

Articolo 123

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

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

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

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

Articolo 124

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

Articolo 125

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

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

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

Articolo 126

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

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

Articolo 127

1. Gli Stati membri certificano, a richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore, che un fabbricante di medicinali è in possesso dell'autorizzazione di fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati, gli Stati membri rispettano le condizioni seguenti:

- a) tener conto delle vigenti disposizioni amministrative dell'Organizzazione mondiale della sanità;

- b) fornire per i medicinali già autorizzati nel loro territorio e destinati all'esportazione il riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato a norma dell'articolo 21.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti, ai fini del rilascio di cui al paragrafo 1, i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

TITOLO XIV

DISPOSIZIONI FINALI*Articolo 128*

Le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE, 92/73/CEE, come modificate dalle direttive di cui all'allegato II, parte A, sono abrogate, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B.

I riferimenti alle direttive abrogate s'intendono fatti alla presente direttiva e sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato III.

Articolo 129

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

Articolo 130

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, addì 6 novembre 2001.

Per il Parlamento europeo

La Presidente

N. FONTAINE

Per il Consiglio

Il Presidente

D. REYNERS

ALLEGATO I

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

INTRODUZIONE

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

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

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

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

Gli Stati membri si adoperano affinché tutte le prove sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito nella direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici ⁽¹⁾.

PARTE 1

RIASSUNTO DEL FASCICOLO**A. Dati amministrativi**

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

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

Il richiedente deve inoltre specificare il numero di fascicoli di cui si compone la domanda e indicare, se del caso, i campioni presentati.

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

B. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

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

⁽¹⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

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

C. Relazioni di esperti

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

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

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

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

PARTE 2

PROVE CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE DEI MEDICINALI

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

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

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti

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

1. Composizione qualitativa

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

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

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

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

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

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):
- per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,
 - per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
 - per le sostanze coloranti, la designazione mediante il numero «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione ⁽¹⁾.

3. *Composizione quantitativa*

- 3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» di tutte le sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, o per unità di dose o per unità di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non è stata definita nessuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività delle sostanze.

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

Tali indicazioni vanno integrate:

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

4. *Sviluppo galenico*

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

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

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

B. Descrizione del metodo di fabbricazione

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

A tal fine essa deve contenere almeno:

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

2. La descrizione del metodo di fabbricazione dei kit radiofarmaceutici deve comprendere anche la descrizione della fabbricazione del kit e della procedura finale raccomandata per ottenere il medicinale radioattivo in questione.

Nel caso di radionuclidi occorre chiarire le reazioni nucleari coinvolte.

C. Controllo delle materie prime

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

Nel caso di:

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

fabbricata da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

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

1.1. Materie prime descritte nelle farmacopee

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per le materie prime quali semenza, banche di cellule, donazioni di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, i materiali di partenza dai quali sono stati derivati.

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

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

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

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

2.5. Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza.

È necessario utilizzare pool definiti di materiale di partenza.

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

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

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

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

E. Controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione

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

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

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

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

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

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

F. Controlli del prodotto finito

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

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

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

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

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

1.1. Caratteri generali del prodotto finito

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

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

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

1.2. Identificazione e dosaggio della sostanza o delle sostanze attive

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

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

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

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

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

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

1.3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

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

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

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

1.4. Prove di innocuità

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

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

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

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

G. Prove di stabilità

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 3

PROVE TOSSICOLOGICHE E FARMACOLOGICHE

I. Introduzione

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

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

Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

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

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.

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

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

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

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

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

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

3. Nel caso di medicinali di origine biologica quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti di questa parte devono essere adeguati, se necessario, ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve giustificare il programma delle prove eseguite.

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

- tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi o interferenza da anticorpi,
- valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio-fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora la sostanza incriminata non fosse la o le sostanze attive, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione della sostanza in questione.

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

II. ESECUZIONE DELLE PROVE

A. Tossicità

1. Tossicità per somministrazione unica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lo sperimentatore deve inoltre fornire la giustificazione delle dosi scelte.

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

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

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

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

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

B. **Esame della funzione riproduttiva**

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

C. Tossicità embrio-fetale e perinatale

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

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

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

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

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

D. Potere mutageno

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

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

E. Potere cancerogeno

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

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

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

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

F. Farmacodinamica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G. **Farmacocinetica**

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

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

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

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

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

H. **Tolleranza locale**

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

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

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

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

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

PARTE 4

DOCUMENTAZIONE CLINICA

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

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

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

A. Condizioni generali

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

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

B. Esecuzione delle prove

1. Buona prassi clinica

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

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

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

2. *Archiviazione*

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

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

Vanno documentati eventuali cambiamenti di proprietà dei dati.

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

C. **Presentazione dei risultati**

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

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

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

D. **Farmacologia clinica**

1. *Farmacodinamica*

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

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

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

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

2. *Farmacocinetica*

Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

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

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

3. *Interazioni*

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

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

E. **Biodisponibilità/bioequivalenza**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G. Documentazione per domande in circostanze eccezionali

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

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

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

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

H. Esperienza successiva all'immissione sul mercato

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

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

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

I. Medicinali di impiego medico ben noto

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

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

ALLEGATO II

PARTE A

**Direttive abrogate e modificazioni successive
(articolo 128)**

Direttiva 65/65/CEE del Consiglio (GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65)

Direttiva 66/454/CEE del Consiglio (GU 144 del 5.8.1966, pag. 2658/66)

Direttiva 75/319/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13)

Direttiva 83/570/CEE del Consiglio (GU L 332 del 28.11.1983, pag. 1)

Direttiva 87/21/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 36)

Direttiva 89/341/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 11)

Direttiva 92/27/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 8)

Direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22)

Direttiva 75/318/CEE del Consiglio (GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1)

Direttiva 83/570/CEE del Consiglio

Direttiva 87/19/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 31)

Direttiva 89/341/CEE del Consiglio

Direttiva 91/507/CEE della Commissione (GU L 270 del 26.9.1991, pag. 32)

Direttiva 93/39/CEE del Consiglio

Direttiva 1999/82/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 7)

Direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9)

Direttiva 75/319/CEE del Consiglio

Direttiva 78/420/CEE del Consiglio (GU L 123 dell'11.5.1978, pag. 26)

Direttiva 83/570/CEE del Consiglio

Direttiva 89/341/CEE del Consiglio

Direttiva 92/27/CEE del Consiglio

Direttiva 93/39/CEE del Consiglio

Direttiva 2000/38/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 28)

Direttiva 89/342/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 14)

Direttiva 89/343/CEE del Consiglio (GU L 142 del 25.5.1989, pag. 16)

Direttiva 89/381/CEE del Consiglio (GU L 181 del 28.6.1989, pag. 44)

Direttiva 92/25/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 1)

Direttiva 92/26/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 5)

Direttiva 92/27/CEE del Consiglio

Direttiva 92/28/CEE del Consiglio (GU L 113 del 30.4.1992, pag. 13)

Direttiva 92/73/CEE del Consiglio (GU L 297 del 13.10.1992, pag. 8)

PARTE B

**Elenco dei termini di attuazione
(articolo 128)**

Direttiva	Termine di attuazione
Direttiva 65/65/CEE	31 dicembre 1966
Direttiva 66/454/CEE	—
Direttiva 75/318/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 75/319/CEE	21 novembre 1976
Direttiva 78/420/CEE	—
Direttiva 83/570/CEE	31 ottobre 1985
Direttiva 87/19/CEE	1° luglio 1987
Direttiva 87/21/CEE	1° luglio 1987
	1° gennaio 1992 ⁽¹⁾
Direttiva 89/341/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/342/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/343/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 89/381/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 91/507/CEE	1° gennaio 1992 ⁽²⁾
	1° gennaio 1995 ⁽³⁾
Direttiva 92/25/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/26/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/27/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/28/CEE	1° gennaio 1993
Direttiva 92/73/CEE	31 dicembre 1993
Direttiva 93/39/CEE	1° gennaio 1995 ⁽⁴⁾
	1° gennaio 1998 ⁽⁵⁾
Direttiva 1999/82/CE	1° gennaio 2000
Direttiva 1999/83/CE	1° marzo 2000
Direttiva 2000/38/CE	5 dicembre 2001

⁽¹⁾ Termine relativo alla Grecia, alla Spagna ed al Portogallo.⁽²⁾ Eccezion fatta per la sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.⁽³⁾ Termine relativo alla sezione A, punto 3.3, della seconda parte dell'allegato.⁽⁴⁾ Eccezion fatta per l'articolo 1, punto 6.⁽⁵⁾ Termine relativo all'articolo 1, punto 7.

ALLEGATO III

TAVOLA DI CONCORDANZA

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 1, punti da 1 a 3	art. 1, punti da 1 a 3										
art. 1, punto 4			allegato	art. 1, par. 1 e 2							
art. 1, punto 5											art. 1
art. 1, punti da 6 a 9					art. 1, par. 2						
art. 1, punto 10						art. 1, par. 1					
art. 1, punti da 11 a 16			art. 29 ter, 1° comma								
art. 1, punti 17 e 18							art. 1, par. 2				
art. 1, punto 19								art. 1, par. 2, seconda frase			
art. 1, punti da 20 a 26									art. 1, par. 2		
art. 1, punto 27			art. 8, 1° comma								
art. 1, punto 28			art. 10, par. 1								
art. 2	art. 2, par. 1										
art. 3, punti 1 e 2	art. 1, punti 4 e 5 e art. 2, par. 3, 1° trattino										
art. 3, punti 3 e 4	art. 2, par. 3, 2° e 3° trattino										
art. 5, punto 5					art. 1, par. 1						
art. 3, punto 6						art. 1, par. 2					
art. 4, par. 1					art. 1, par. 3						
art. 4, par. 2						art. 1, par. 3					

art. 4, par. 3	art. 3, 2° comma										
art. 4, par. 4	art. 6										
art. 5	art. 2, par. 4										
art. 6, par. 1	art. 3, 1° comma										
art. 6, par. 2					art. 2, 1° frase						
art. 7					art. 2, 2° frase						
art. 8, par. 1 e 2	art. 4, 1° e 2° comma										
art. 8, par. 3, da a) a e)	art. 4, 3° comma, punti da 1 a 5	art. 1, 1° comma									
art. 8, par. 3, da f) a i)	art. 4, 3° comma, punti da 6 ad 8.1										
art. 8, par. 3, da j) a l)	art. 4, 3° comma, punti da 9 ad 11										
art. 9					art. 3						
art. 10, par. 1	art. 4, 3° comma, punto 8.2										
art. 10, par. 2		art. 1, 2° comma									
art. 11, punti da 1 a 5.3	art. 4 bis, punti da 1 a 5.3										
art. 11, punto 5.4.	art. 4 bis, punti da 1 a 5.4.			art. 3							
art. 11, punti da 5.5. a 6.4.	art. 4 bis, punti da 5.5. a 6.4.										
art. 11, punto 6.5.	art. 4 bis, punto 6.6.										
art. 11, punto 7	art. 4 bis, punto 6.5.										
art. 11, punti 8 e 9					art. 4						
art. 12, par. 1			art. 1								

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 12, par. 2 e 3			art. 2								
art. 13											art. 6, par. 1 e 2
art. 14, par. 1 e 2											art. 7, parr. 1 e 4
art. 14, par. 3											art. 4, 2° comma
art. 15											art. 8
art. 16											art. 9
art. 17	art. 7										
art. 18	art. 7 bis										
art. 19			art. 4								
art. 20			art. 5								
art. 21	art. 4 ter										
art. 22	art. 10, par. 2										
art. 23	art. 9 bis										
art. 24	art. 10, par. 1										
art. 25	art. 9										
art. 26	art. 5										
art. 27			art. 8								
art. 28, par. 1			art. 9, par. 3								
art. 28, par. 2			art. 9, par. 1								
art. 28, par. 3			art. 9, par. 2								
art. 28, par. 4			art. 9, par. 4								
art. 29			art. 10								
art. 30			art. 11								
art. 31			art. 12								
art. 32			art. 13								
art. 33			art. 14, par. 1								
art. 34			art. 14, par. da 2 a 4								
art. 35			art. 15								

art. 36			art. 15 bis								
art. 37			art. 15 ter								
art. 38			art. 15 quater								
art. 39			art. 14, par. 5								
art. 40			art. 16								
art. 41			art. 17								
art. 42			art. 18								
art. 43			art. 20, par. 1								
art. 44			art. 20, par. 2								
art. 45			art. 20, par. 3								
art. 46			art. 19								
art. 47			art. 19 bis								
art. 48			art. 21								
art. 49			art. 23								
art. 50			art. 24								
art. 51, par. 1 e 2			art. 22, par. 1								
art. 51, par. 3			art. 22, par. 3								
art. 52			art. 25								
art. 53											art. 3
art. 54									art. 2, par 1		
art. 55									art. 3		
art. 56									art. 4, par. 1		
art. 57									art. 5, par. 2		
art. 58									art. 6		
art. 59									art. 7, par. 1 e 2		
art. 60									art. 5, par. 1, e art. 9		
art. 61									art. 10, par. 1 e 4		
art. 62									art. 2, par. 2, e art. 7, par. 3		

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 63, par. 1									art. 4, par. 2		
art. 63, par. 2									art. 8		
art. 63, par. 3									art. 10, par. 5		
art. 64									art. 11, par. 1		
art. 65									art. 12		
art. 66					art. 5						
art. 67					art. 6, par. 1						
art. 68											art. 2, par. 2
art. 69											art. 7, par. 2 e 3
art. 70								art. 2			
art. 71								art. 3			
art. 72								art. 4			
art. 73								art. 5, par. 1			
art. 74								art. 5, par. 2			
art. 75								art. 6, par. 2			
art. 76							art. 2				
art. 77							art. 3				
art. 78							art. 4, par. 1				
art. 79							art. 5				
art. 80							art. 6				
art. 81							art. 7				
art. 82							art. 8				
art. 83							art. 9				
art. 84							art. 10				
art. 85											art. 9
art. 86										art. 1, par. 3 e 4	
art. 87										art. 2	
art. 88										art. 3, par. da 1 a 6	

art. 89										art. 4	
art. 90										art. 5	
art. 91										art. 6	
art. 92										art. 7	
art. 93										art. 8	
art. 94										art. 9	
art. 95										art. 10	
art. 96										art. 11	
art. 97, par. da 1 a 4										art. 12, par. 1 e 2	
art. 97, par. 5										art. 12, par. 4	
art. 98										art. 13	
art. 99										art. 14	
art. 100											art. 6, par. 3
art. 101			art. 29 sexies								
art. 102			art. 29 bis								
art. 103			art. 29 quater								
art. 104			art. 29 quin- quies								
art. 105			art. 29 septies								
art. 106, par. 1			art. 29 octies								
art. 106, par. 2			art. 29 ter, 2° comma								
art. 107			art. 29 nonies								
art. 108			art. 29 decies								
art. 109						art. 3, punti 1, 2 e 3					
art. 110						art. 3, punto 4					
art. 111, par. 1			art. 26, 1° e 2° comma								
art. 111, par. 2				art. 4, par. 1							
art. 111, par. 3			art. 26, 3° comma								

Presente dir.	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
art. 112	art. 8		art. 27								
art. 113				art. 4, par. 2		art. 4, par. 2					
art. 114, par. 1				art. 4, par. 3							
art. 114, par. 2						art. 4, par. 3					
art. 115						art. 4, par. 1					
art. 116	art. 11										
art. 117			art. 28								
art. 118			art. 29								
art. 119											art. 4, 1° comma
art. 120		art. 2 bis, 1° comma									
art. 121		art. 2 ter	art. 37 bis								
art. 122			art. 30								
art. 123			art. 33								
art. 124											art. 5
art. 125	art. 12		art. 31				art. 4, par. 2		art. 11, par. 2	art. 11, par. 3	
art. 126, 1° comma	art. 21										
art. 126, 2° comma			art. 32								
art. 127			art. 28 bis								
art. 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art. 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato I		allegato									
allegato II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—