



COMMISSIONE EUROPEA
DIREZIONE GENERALE SALUTE E
SICUREZZA ALIMENTARE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Bruxelles, 13 marzo 2020
REV3 – sostituisce l'avviso (REV2)
datato 1° febbraio 2019 e il documento
"Domande e risposte" (REV4) datato 1°
febbraio 2019

AVVISO AI PORTATORI DI INTERESSI

RECESSO DEL REGNO UNITO E NORME UNIONALI NEL SETTORE DEI MEDICINALI PER USO UMANO E VETERINARIO

Indice

INTRODUZIONE	4
A. SITUAZIONE GIURIDICA APPLICABILE DOPO LA FINE DEL PERIODO DI TRANSIZIONE	5
1. QUESTIONI RELATIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, ALLE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO	5
1.1. Titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, richiedente	5
1.2. Medicinale di riferimento (domanda per generico o ibrido)	6
1.3. Studi di bioequivalenza	6
1.4. Autorizzazione (Domande di autorizzazione) all'immissione in commercio per medicinali biosimilari (medicinali per uso umano).....	7
1.5. Impiego ben consolidato.....	7
1.6. Autorizzazione all'immissione in commercio globale.....	7
1.7. Medicinale destinato a usi o specie minori o medicinale a mercato limitato (medicinali veterinari).....	8
1.8. Assistenza finanziaria e amministrativa in conformità al regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione ("regolamento PMI")	9
1.9. "Clausola di decadenza"	9
1.10. Parere scientifico del comitato per i medicinali per uso umano sulle sostanze medicinali accessorie incorporate nei dispositivi medici,	

valutato dagli organismi notificati del Regno Unito (medicinali per uso umano)	9
1.11. Procedure di deferimento in corso alla fine del periodo di transizione	10
2. FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI PRODOTTI FINITI E SOSTANZE FARMACEUTICHE ATTIVE	10
2.1. Autorizzazione di importazione	10
2.2. Sorveglianza dei siti di fabbricazione dei medicinali nei paesi terzi.....	11
2.3. Rilascio dei lotti.....	11
2.4. Rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo	11
2.5. Revisione ufficiale del protocollo dei lotti (medicinali veterinari)	12
2.6. Importazioni di sostanze attive (medicinali per uso umano).....	13
3. COMMERCIO PARALLELO	13
3.1. Medicinali provenienti dal Regno Unito	13
3.2. Notifiche di distribuzione parallela	13
4. FARMACOVIGILANZA, RESPONSABILE QUALIFICATO PER LA FARMACOVIGILANZA E PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE POST IMMISSIONE IN COMMERCIO	14
4.1. Responsabile qualificato per la farmacovigilanza.....	14
4.2. Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (FRSF) (medicinali per uso umano).....	14
4.3. Procedure da seguire in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza (medicinali per uso umano)	15
4.4. Comunicazione a EudraVigilance delle relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici (ICSR) provenienti dal Regno Unito (medicinali per uso umano).....	15
4.5. Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).....	16
5. MEDICINALI ORFANI, MEDICINALI VEGETALI TRADIZIONALI (MEDICINALI PER USO UMANO)	16
5.1. Titolare di una qualifica di medicinale orfano	16
5.2. Prevalenza ai fini della qualifica di medicinale orfano	16
5.3. Registrazione fondata sull'impiego tradizionale di medicinali vegetali tradizionali.....	16
6. INFORMAZIONI SUL PRODOTTO ED ETICHETTATURA.....	17
6.1. Rappresentante locale con sede nel Regno Unito e designato per Stati membri diversi dal Regno Unito	17
6.2. Rappresentante locale per il Regno Unito indicato nelle informazioni sul prodotto.....	17
6.3. Confezioni multipaese che comprendono il Regno Unito.....	17

7.	CARATTERISTICHE DI SICUREZZA (MEDICINALI PER USO UMANO).....	18
7.1.	Informazioni sull'identificativo univoco caricate nell'archivio del Regno Unito fino alla fine del periodo di transizione	18
7.2.	Caratteristiche di sicurezza per i medicinali importati	18
8.	RISULTATI DELLE ISPEZIONI.....	19
8.1.	Esito delle ispezioni condotte dall'autorità competente del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione	19
8.2.	Certificato GMP dell'UE rilasciato dalle autorità del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione	19
B.	PERTINENTI DISPOSIZIONI DELL'ACCORDO DI RECESSO RELATIVE ALLA SEPARAZIONE	20
C.	NORME APPLICABILI IN IRLANDA DEL NORD DOPO LA FINE DEL PERIODO DI TRANSIZIONE	21

INTRODUZIONE

A decorrere dal 1° febbraio 2020 il Regno Unito ha receduto dall'Unione europea ed è divenuto un "paese terzo"¹. L'accordo di recesso² prevede un periodo di transizione che termina il 31 dicembre 2020³. Fino a tale data al Regno Unito e nel Regno Unito si applica il diritto dell'Unione nella sua interezza⁴.

Nel corso del periodo di transizione l'Unione e il Regno Unito negozieranno un accordo di nuovo partenariato che contempli, in particolare, una zona di libero scambio. Non è tuttavia certo che un tale accordo sia concluso ed entri in vigore alla fine del periodo di transizione. In ogni modo, un tale accordo instaurerebbe una relazione che, in termini di condizioni di accesso al mercato, sarebbe ben diversa dalla partecipazione del Regno Unito al mercato interno⁵, all'unione doganale dell'Unione e al regime dell'IVA e delle accise.

Si richiama pertanto l'attenzione di tutti i portatori di interessi, e in particolare degli operatori economici, sulla situazione giuridica applicabile dopo la fine del periodo di transizione (parte A). Il presente avviso spiega inoltre alcune pertinenti disposizioni dell'accordo di recesso relative alla separazione (parte B), nonché le norme applicabili in Irlanda del Nord dopo la fine del periodo di transizione (parte C).

Consigli ai portatori di interessi

Per far fronte alle conseguenze descritte nel presente avviso si consiglia ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, ai titolari di autorizzazioni di fabbricazione e ai grossisti in particolare di:

- adottare tutte le misure per tener conto della fuoriuscita del Regno Unito, dopo la fine del periodo di transizione, dal quadro normativo dell'UE sui medicinali in tutti i suoi aspetti: procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, prescrizioni in materia di importazione, (co-)etichettatura, provenienza dei medicinali ecc.;
- considerare in tutte le decisioni commerciali che, dopo la fine del periodo di transizione, tutte le merci, compresi i medicinali spediti dal Regno Unito nell'UE,

¹ Un paese terzo è un paese che non è membro dell'Unione europea.

² Accordo sul recesso del Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord dall'Unione europea e dalla Comunità europea dell'energia atomica (GU L 29 del 31.1.2020, pag. 7) ("accordo di recesso").

³ Il periodo di transizione può essere prorogato una sola volta, prima del 1° luglio 2020, di un periodo fino a uno o due anni (articolo 132, paragrafo 1, dell'accordo di recesso). Il governo del Regno Unito ha escluso sinora una tale possibilità.

⁴ Fatte salve alcune eccezioni previste all'articolo 127 dell'accordo di recesso, nessuna delle quali è pertinente nel contesto del presente avviso.

⁵ In particolare, un accordo di libero scambio non contempla concetti di mercato interno (nel settore delle merci e dei servizi) quali il reciproco riconoscimento, il "principio del paese d'origine" e l'armonizzazione. Parimenti esso non elimina le formalità e i controlli doganali, compresi quelli sull'origine delle merci e relativi apporti, né i divieti e le restrizioni all'importazione e all'esportazione.

saranno soggetti a procedure/controlli fiscali (dazi doganali, origine, IVA) e non fiscali (rilascio dei lotti).

A. SITUAZIONE GIURIDICA APPLICABILE DOPO LA FINE DEL PERIODO DI TRANSIZIONE

Dopo la fine del periodo di transizione, non si applicheranno più al Regno Unito le norme unionali nel settore dei medicinali per uso umano e veterinario⁶, segnatamente il regolamento (CE) n. 726/2004⁷, la direttiva 2001/83/CE⁸ e la direttiva 2001/82/CE⁹. Le conseguenze saranno in particolare le seguenti.

1. QUESTIONI RELATIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, ALLE PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1.1. Titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio, richiedente

In conformità all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 726/2004, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere stabilito nell'Unione.

Pertanto dopo la fine del periodo di transizione il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio attualmente stabilito nel Regno Unito dovrà aver trasferito la propria autorizzazione a un titolare stabilito nell'UE¹⁰. Questo comporta che al destinatario della decisione di autorizzazione all'immissione in commercio subentrerà il nuovo destinatario. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà aver completato e attuato integralmente il trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio prima della fine del periodo di transizione.

Tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere presentate da richiedenti stabiliti nell'Unione. Di conseguenza, per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio, ai richiedenti stabiliti nel Regno Unito dovrà subentrare un richiedente stabilito nell'UE. Si raccomanda vivamente ai richiedenti stabiliti nel Regno Unito di provvedere a tale variazione prima di presentare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

⁶ Per l'applicabilità all'Irlanda del Nord del diritto dell'Unione in materia di medicinali, cfr. la parte C del presente avviso.

⁷ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

⁸ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

⁹ Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1).

¹⁰ Per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata, cfr. il regolamento (CE) n. 2141/96 della Commissione, del 7 novembre 1996, relativo all'esame di una domanda di trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale che rientra nel campo di applicazione del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio (GU L 286 dell'8.11.1996, pag. 6). Cfr. anche le domande e risposte dell'EMA sul trasferimento.

1.2. Medicinale di riferimento (domanda per generico o ibrido)

Una domanda relativa a un medicinale generico o ibrido a norma dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 13 della direttiva 2001/82/CE fa riferimento alle informazioni contenute nel fascicolo di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato nell'UE¹¹.

Rimangono valide nell'UE le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale generico/ibrido rilasciate prima della fine del periodo di transizione che si riferiscono a un medicinale di riferimento autorizzato dal Regno Unito.

Quanto alle domande relative a un medicinale generico/ibrido per cui l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà rilasciata dopo la fine del periodo di transizione, vale quanto segue:

- il medicinale di riferimento è stato autorizzato prima della fine del periodo di transizione: si raccomanda al richiedente di riferirsi a un medicinale di riferimento autorizzato in uno Stato membro dell'UE a 27. In questo modo viene facilitata la gestione del ciclo di vita del medicinale generico/ibrido nella fase successiva all'autorizzazione, si pensi ad esempio al caso in cui sia necessario apportare le modifiche delle informazioni del medicinale di riferimento dell'UE anche ai medicinali generici/ibridi¹²;
- il medicinale di riferimento è stato autorizzato dopo la fine del periodo di transizione: deve essere autorizzato in uno Stato membro dell'UE.

1.3. Studi di bioequivalenza

In conformità all'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, il richiedente può presentare una domanda semplificata se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato per almeno otto anni nell'UE. In conformità all'articolo 10, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/82/CE e all'articolo 13, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, per medicinale generico si intende un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Il medicinale comparatore utilizzato in uno studio sulla biodisponibilità dovrebbe provenire, vale a dire essere fabbricato, nell'UE¹³.

¹¹ Cfr. anche il modulo elettronico di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sezione 1.4.2.2 o 1.4.3.2.

¹² Nella situazione (straordinaria) in cui un medicinale di riferimento è o è stato autorizzato nel Regno Unito, e sia necessario accedere al dossier per un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE, cfr. l'articolo 45, paragrafo 1, dell'accordo di recesso.

¹³ In casi eccezionali in cui debbano essere utilizzati studi di bioequivalenza in domande nuove da presentare prima della fine del periodo di transizione, e per cui tali studi di bioequivalenza siano già conclusi, i richiedenti possono eventualmente contattare l'autorità competente per illustrare le circostanze particolari della loro domanda, in modo da evitare un'inutile ripetizione degli studi negli esseri umani o negli animali.

Le domande relative a un medicinale generico/ibrido per cui l'autorizzazione all'immissione in commercio sarà rilasciata dopo la fine del periodo di transizione dovranno riferirsi a studi cardine (bioequivalenza, test di dissoluzione in vitro o studi di equivalenza terapeutica) condotti con un medicinale proveniente dall'UE. Qualora siano stati condotti studi di bioequivalenza con un prodotto di riferimento proveniente dal Regno Unito prima della fine del periodo di transizione e tale prodotto sia identico al prodotto di riferimento dell'UE autorizzato con procedura centralizzata, procedura di mutuo riconoscimento o procedura decentrata sulla base dello stesso fascicolo, il richiedente può eventualmente contattare l'autorità competente per illustrare le circostanze particolari della domanda anche nei casi in cui la domanda non possa essere presentata prima della fine del periodo di transizione, in modo da evitare un'inutile ripetizione degli studi negli esseri umani o negli animali.

1.4. Autorizzazione (Domande di autorizzazione) all'immissione in commercio per medicinali biosimilari (medicinali per uso umano)

Le considerazioni illustrate nelle sezioni 1.2 e 1.3 in relazione alla scelta del medicinale di riferimento e alla provenienza del medicinale comparatore si applicano anche ai medicinali biosimilari¹⁴.

1.5. Impiego ben consolidato

In conformità all'articolo 10 bis della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 13 bis della direttiva 2001/82/CE, è possibile sostituire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche con un riferimento dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata, se può essere dimostrato che le sostanze attive del medicinale per l'indicazione terapeutica asserita e (nel caso dei medicinali veterinari) le specie bersaglio sono di impiego ben consolidato da almeno dieci anni nell'UE e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza. A tale riguardo sono di applicazione le disposizioni di cui all'allegato I della direttiva 2001/83/CE o all'allegato I della direttiva 2001/82/CE.

I dati provenienti dal Regno Unito prima della fine del periodo di transizione possono essere utilizzati per dimostrare che le sostanze attive del medicinale per l'indicazione terapeutica asserita e (nel caso dei medicinali veterinari) le specie bersaglio sono di impiego ben consolidato da almeno dieci anni nell'UE e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza.

1.6. Autorizzazione all'immissione in commercio globale

La nozione di "autorizzazione all'immissione in commercio globale" ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE comprende l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale e tutti gli sviluppi successivi del medicinale iniziale, a prescindere dalla loro procedura di autorizzazione, ossia la modifica o la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. All'autorizzazione all'immissione in commercio

¹⁴ Cfr. le *Guideline on similar biological medicinal products* per gli orientamenti scientifici disponibili ove si intenda impiegare un medicinale comparatore autorizzato al di fuori dell'UE (ossia una versione autorizzata al di fuori dell'UE del medicinale di riferimento) per lo sviluppo di un medicinale biosimilare.

globale è collegato un solo e unico periodo di tutela regolamentare dei dati, che si applica sia ai dati relativi al medicinale iniziale, sia ai dati presentati per i suoi sviluppi. Detto periodo inizia con il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale nell'UE.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dal Regno Unito prima della fine del periodo di transizione sono considerate autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali nell'UE.

1.7. Medicinale destinato a usi o specie minori o medicinale a mercato limitato (medicinali veterinari)

In conformità all'articolo 79 del regolamento (CE) n. 726/2004, il consiglio di amministrazione dell'EMA adotta le necessarie misure al fine di assistere le società nella presentazione delle loro domande in caso di medicinali veterinari a mercato limitato o se si tratta di medicinali veterinari atti a trattare malattie a distribuzione regionale. Scopo di tale attività è assistere i richiedenti le autorizzazioni all'immissione in commercio, che secondo le norme generali devono essere stabiliti nell'UE.

Se il promotore/richiedente è stabilito nel Regno Unito, gli incentivi per i medicinali destinati a usi o specie minori/medicinali a mercato limitato (di seguito "MUMS/a mercato limitato") forniti sulla base dell'articolo 79 del regolamento (CE) n. 726/2004 non sono più applicabili dopo la fine del periodo di transizione, in quanto promotori/richiedenti stabiliti in un paese terzo non possono chiedere e ottenere la qualifica di medicinale MUMS o a mercato limitato nell'UE. Ciononostante la qualifica di medicinale MUMS o a mercato limitato è collegata al medicinale o all'indicazione ed è pertanto trasferibile insieme al medicinale.

Per il riconoscimento formale del trasferimento l'EMA esige dal promotore/richiedente originario una lettera con cui questi la informa ufficialmente del trasferimento a un promotore/richiedente stabilito nell'UE del medicinale in questione e della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato. La lettera deve riportare il numero di riferimento della lettera in cui è comunicato l'esito della domanda di qualifica MUMS e che attesta l'assegnazione di tale qualifica.

Per i medicinali veterinari MUMS/a mercato limitato già autorizzati è importante notare che il trasferimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio non comprende il trasferimento della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato, in quanto il trasferimento della qualifica segue una procedura diversa: pertanto, per i medicinali veterinari MUMS/a mercato limitato autorizzati il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve trasferire l'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. la sezione 1.1) e separatamente la qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato (cfr. sopra). Il trasferimento della qualifica di medicinale MUMS/a mercato limitato non incide sul periodo di validità di cinque anni della qualifica.

1.8. Assistenza finanziaria e amministrativa in conformità al regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione ("regolamento PMI")

In conformità all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione del 15 dicembre 2005¹⁵, per poter beneficiare di un'assistenza finanziaria e amministrativa le società devono essere stabilite nell'UE e corrispondere alla definizione di PMI.

Dopo la fine del periodo di transizione, gli orientamenti per le società con sede fuori dall'UE si applicheranno anche alle società con sede nel Regno Unito. Per ulteriori informazioni consultare il sito dell'EMA ([link](#)) e la guida dell'utente per le PMI ([link](#)).

1.9. "Clausola di decadenza"

In conformità all'articolo 24, paragrafi da 4 a 6, della direttiva 2001/83/CE, all'articolo 28, paragrafi da 4 a 6, della direttiva 2001/82/CE, all'articolo 14, paragrafi da 4 a 6, e all'articolo 39, paragrafi da 4 a 6, del regolamento (CE) n. 726/2004, entro i tre anni successivi al rilascio decade qualsiasi autorizzazione non seguita dall'effettiva immissione in commercio del medicinale autorizzato nello Stato membro che l'ha rilasciata o sul mercato dell'Unione. Se un medicinale autorizzato, in precedenza immesso in commercio nello Stato membro dell'autorizzazione o nell'Unione, non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi, l'autorizzazione per esso rilasciata decade.

Se un medicinale è stato commercializzato nel Regno Unito, per determinare l'applicabilità della clausola di decadenza del medicinale in questione sarà presa in considerazione l'immissione sul mercato del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione. A questo proposito, se dopo la fine del periodo di transizione il medicinale non è immesso sul mercato di nessun altro degli Stati membri rimanenti, il periodo di tre anni per il calcolo della clausola di decadenza decorre dall'ultima data in cui il medicinale è stato immesso sul mercato del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione.

1.10. Parere scientifico del comitato per i medicinali per uso umano sulle sostanze medicinali accessorie incorporate nei dispositivi medici, valutato dagli organismi notificati del Regno Unito (medicinali per uso umano)

In conformità all'articolo 1, paragrafo 4, della direttiva 93/42/CEE, i dispositivi comprendenti come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa esser considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo sono valutati ed autorizzati in conformità della direttiva 93/42/CEE. A norma dell'allegato I della direttiva 93/42/CEE, per un dispositivo medico nuovo l'organismo notificato agisce come richiedente in una procedura di consultazione iniziale con l'EMA concernente il parere scientifico sulle sostanze medicinali accessorie incorporate nei dispositivi medici.

¹⁵ Regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione, del 15 dicembre 2005, che stabilisce, in base al regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, le norme relative al pagamento delle tasse spettanti all'Agenzia europea per i medicinali da parte delle microimprese e delle piccole e medie imprese nonché le norme relative all'assistenza amministrativa che queste ricevono dall'Agenzia (GU L 329 del 16.12.2005, pag. 4).

La normativa unionale sui prodotti prevede che gli organismi notificati debbano essere stabiliti in uno Stato membro e nominati dall'autorità di notifica di uno Stato membro.

Dopo la fine del periodo di transizione, gli organismi notificati del Regno Unito perderanno lo stato giuridico di organismi notificati unionali. Non potranno pertanto più agire come richiedente in una procedura di consultazione iniziale con l'EMA e l'EMA non potrà rilasciare un parere scientifico per loro in quanto organismi notificati di un paese terzo. [inserire riferimento all'avviso sui preparativi per la Brexit su dispositivi medici/ organismi notificati]

1.11. Procedure di deferimento in corso alla fine del periodo di transizione

Le procedure di deferimento¹⁶ in corso alla fine del periodo di transizione proseguiranno il loro iter, a prescindere dallo Stato membro che ha attivato il deferimento, a eccezione delle procedure di deferimento relative a domande per cui il Regno Unito è lo Stato membro di riferimento¹⁷.

Le tariffe da riscuotere nel quadro dei deferimenti sono fissate alla data di inizio della procedura. Per i medicinali per uso umano le tariffe per i deferimenti sulla base dei dati di farmacovigilanza sono calcolate in funzione dei prodotti autorizzati nell'UE (come registrati nella "banca dati ex articolo 57") in quel determinato momento. Fino alla fine del periodo di transizione sono compresi anche i medicinali approvati a livello nazionale del Regno Unito.

2. FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI PRODOTTI FINITI E SOSTANZE FARMACEUTICHE ATTIVE

2.1. Autorizzazione di importazione

In conformità all'articolo 40, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 44, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE, le autorità competenti dell'UE devono garantire che l'importazione di medicinali nel loro territorio sia subordinata a un'autorizzazione. L'autorizzazione è concessa se sono soddisfatte le condizioni di cui agli articoli 41 e 42 della direttiva 2001/83/CE e di cui agli articoli 45 e 46 della direttiva 2001/82/CE (ad es. disponibilità di una persona qualificata all'interno dell'UE, ispezioni GMP¹⁸).

Dopo la fine del periodo di transizione, i medicinali spediti dal Regno Unito nell'UE costituiranno importazione di medicinali e si applicheranno i requisiti per gli importatori¹⁹.

¹⁶ Cfr. l'articolo 29 e seguenti della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 33 e seguenti della direttiva 2001/82/CE.

¹⁷ Si ricorda tuttavia che durante il periodo di transizione il Regno Unito non può fungere da Stato membro di riferimento (articolo 128, paragrafo 6, dell'accordo di recesso).

¹⁸ Buone prassi di fabbricazione per i medicinali.

¹⁹ Nel caso di un nuovo importatore autorizzato stabilito nell'UE, dovrà essere comunicata la corrispondente variazione (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto B.II.b.2).

2.2. Sorveglianza dei siti di fabbricazione dei medicinali nei paesi terzi

A norma degli articoli 18 e 43 del regolamento (CE) n. 726/2004, nel caso di medicinali importati da paesi terzi le autorità di sorveglianza devono essere le autorità competenti dello Stato membro o degli Stati membri che hanno rilasciato all'importatore del medicinale in questione l'autorizzazione di cui rispettivamente all'articolo 40, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 44, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE.

Dopo la fine del periodo di transizione, le autorità del Regno Unito cesseranno di fungere da autorità di sorveglianza.

La nuova autorità di sorveglianza dell'UE che assumerà la responsabilità di sorvegliare i siti di fabbricazione situati nel Regno Unito e nei paesi terzi in precedenza oggetto di ispezioni da parte del Regno Unito deciderà, secondo un approccio basato sul rischio, quando sarà necessaria un'ispezione del sito o dei siti interessati per confermare o riconfermare il rispetto delle GMP.

2.3. Rilascio dei lotti

In conformità all'articolo 51, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 55, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, la persona qualificata del titolare dell'autorizzazione di fabbricazione e importazione è incaricata di attestare che ogni lotto di medicinali destinati a essere immessi sul mercato dell'UE sia stato fabbricato secondo i requisiti GMP dell'UE e nel rispetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Ogni lotto importato nell'UE deve essere oggetto, all'atto dell'importazione, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio²⁰.

Dopo la fine del periodo di transizione, tali requisiti si applicheranno ai medicinali importati dal Regno Unito nell'UE.

2.4. Rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 82 della direttiva 2001/82/CE, gli Stati membri possono esigere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale immunologico per uso umano o di un medicinale derivato dal sangue o dal plasma umano o di medicinali veterinari ad azione immunologica sottoponga al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro campioni di ciascun lotto del prodotto sfuso e/o del medicinale prima della sua immissione in circolazione. Questa procedura è nota come "rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo" o OCABR (*Official Control Authority Batch Release*).

²⁰Se un sito di rilascio dei lotti è trasferito nell'UE, dovrà essere comunicata la corrispondente variazione (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto B.II.b.2).

In conformità alla procedura amministrativa di OCABR dell'UE²¹, prima dell'immissione sul mercato nell'UE i lotti di medicinali soggetti a test indipendenti devono ottenere un certificato OCABR comune a tutti gli Stati membri. Tale certificato attesta che il lotto di medicinali è stato controllato e testato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali nell'UE in conformità a questa procedura e agli orientamenti per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo relativi al medicinale, come pure che il lotto soddisfa le specifiche approvate di cui alle pertinenti monografie della Farmacopea europea (Ph. Eur.) e alla pertinente autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i prodotti immessi in commercio dopo la fine del periodo di transizione, l'OCABR non potrà più essere effettuato da un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali situato nel Regno Unito, bensì dovrà provvedervi un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali situato nell'UE. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà pertanto individuare un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali situato nell'UE per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo, oppure un partner ufficialmente riconosciuto (come indicato sopra) per il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale. La Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute (DEQM) del Consiglio d'Europa mette a disposizione dei fabbricanti che lo richiedono, all'indirizzo batchrelease@edqm.eu, un elenco dei laboratori ufficiali di controllo dei medicinali che possono essere in grado di fornire certificati OCABR dell'UE per diversi prodotti.

Laddove il laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali del Regno Unito avesse effettuato un OCABR prima della fine del periodo di transizione, il laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di uno Stato membro dell'UE potrà tenere conto del certificato rilasciato da detto laboratorio nel procedere a un OCABR per prodotti immessi sul mercato dell'UE dopo la fine del periodo di transizione.

L'OCABR di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali di uno Stato membro dell'UE rimane valido anche in caso di modifica del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.5. Revisione ufficiale del protocollo dei lotti (medicinali veterinari)

In conformità all'articolo 81 della direttiva 2001/82/CE, 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 della direttiva 2001/82/CE al fine di verificare che i controlli siano stati effettuati in base ai metodi adottati per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa procedura è nota come "revisione ufficiale del protocollo dei lotti" o OBPR (*Official Batch Protocol Review*).

Per quanto riguarda i prodotti immessi in commercio dopo la fine del periodo di transizione, l'OBPR non potrà più essere effettuata da un'autorità competente del Regno Unito. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà

²¹ Orientamenti per i laboratori ufficiali di controllo dei medicinali competenti sulla procedura amministrativa da seguire per l'attuazione dell'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE come modificata dalla direttiva 2004/27/CE): <https://www.edqm.eu/en/batch-release-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives>.

pertanto individuare un'autorità competente situata nell'UE, oppure un partner ufficialmente riconosciuto (come indicato sopra) per la revisione ufficiale del protocollo dei lotti.

2.6. Importazioni di sostanze attive (medicinali per uso umano)

In conformità all'articolo 46 ter, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, le sostanze attive per i medicinali per uso umano sono importate nell'UE solo se, tra le altre condizioni, sono accompagnate da una conferma scritta da parte dell'autorità competente del paese terzo esportatore attestante, per quanto riguarda l'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata, che gli standard di buone prassi di fabbricazione e di controllo dell'impianto sono equivalenti a quelli dell'UE.

Dopo la fine del periodo di transizione, tale requisito si applicherà alle sostanze attive fabbricate nel Regno Unito e importate nell'UE.

3. COMMERCIO PARALLELO

3.1. Medicinali provenienti dal Regno Unito

Il commercio parallelo di medicinali nel mercato interno è possibile in particolare i) grazie alle norme del mercato interno per l'esaurimento dei diritti di marchio e ii) perché il riassunto delle caratteristiche del prodotto e l'etichettatura dei medicinali sono identici, tranne che per la lingua utilizzata.

A partire dal periodo di transizione, non si applicano più le norme per l'esaurimento dei diritti di marchio nell'UE in relazione ai prodotti immessi sul mercato del Regno Unito. Nel tempo varieranno anche le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio²².

In termini pratici quindi, dopo la fine del periodo di transizione non sarà più possibile il commercio parallelo di medicinali provenienti dal Regno Unito.

3.2. Notifiche di distribuzione parallela

L'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE disciplina la distribuzione di un medicinale autorizzato con procedura centralizzata da uno Stato membro a un altro da parte di una società farmaceutica indipendente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ("distribuzione parallela", nozione da distinguersi nel quadro di questa legislazione da quella di "importazioni parallele" di medicinali autorizzati a livello nazionale). L'articolo non disciplina invece l'esportazione o l'importazione del prodotto da paesi terzi. A ciò si aggiunga che dopo il periodo di transizione il Regno Unito non rientrerà più nell'ambito di applicazione delle autorizzazioni centralizzate all'immissione in commercio rilasciate dalla Commissione. Pertanto dopo la fine del periodo di transizione:

²² Potrebbero infatti applicarsi norme nazionali sul commercio parallelo di medicinali con i paesi terzi.

- l'articolo 76, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE cesserà di applicarsi ai medicinali provenienti dal Regno Unito ai fini della distribuzione parallela nell'UE²³;
- le notifiche con il Regno Unito come unico paese di destinazione diventeranno pertanto obsolete, mentre le notifiche con più paesi di destinazione rimarranno valide per i paesi di destinazione dell'UE;
- le notifiche ai distributori nel Regno Unito diventeranno obsolete. Va osservato che non è previsto il trasferimento delle notifiche di distribuzione parallela a un altro soggetto e che una modifica dell'indirizzo è possibile solo nel caso in cui il soggetto giuridico resti lo stesso;
- affinché queste notifiche rimangano valide dovranno essere soppressi i siti del Regno Unito.

4. FARMACOVIGILANZA, RESPONSABILE QUALIFICATO PER LA FARMACOVIGILANZA E PROCEDURE DI AUTORIZZAZIONE POST IMMISSIONE IN COMMERCIO

4.1. Responsabile qualificato per la farmacovigilanza

In conformità all'articolo 8 della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 74 della direttiva 2001/82/CE, il responsabile qualificato per la farmacovigilanza deve risiedere ed esercitare le sue funzioni in uno Stato membro dell'UE.

Pertanto dopo la fine del periodo di transizione il responsabile qualificato che attualmente risiede ed esercita le sue funzioni nel Regno Unito dovrà essersi trasferito nell'UE, in alternativa dovrà essere designato un nuovo responsabile qualificato che risieda ed eserciti le sue funzioni nell'UE.

Per quanto riguarda i medicinali per uso umano, le modifiche relative al responsabile qualificato per la farmacovigilanza, compresi i suoi dati di contatto (telefono e fax, indirizzo postale e mail), potranno essere aggiornati soltanto attraverso la banca dati ex articolo 57 (senza che sia necessaria una variazione) (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/C 223/01) C.I.8). Per quanto riguarda i medicinali veterinari, le modifiche dovranno essere aggiornate mediante una variazione (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto C.I.9).

4.2. Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza (FRSF) (medicinali per uso umano)

In conformità al regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione²⁴, l'FRSF deve essere conservato nell'UE. L'autorità di sorveglianza per la farmacovigilanza è l'autorità competente dello Stato membro in cui si trova l'FRSF.

²³ Si ricorda tuttavia che, come indicato nella sezione 3.1, dopo la fine del periodo di transizione non saranno in pratica più possibili la distribuzione parallela e le importazioni parallele di medicinali provenienti dal Regno Unito.

²⁴ Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, del 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 159 del 20.6.2012, pag. 5).

Pertanto dopo la fine del periodo di transizione gli FRSF attualmente conservati nel Regno Unito dovranno essere trasferiti nell'UE.

Le modifiche dell'ubicazione dell'FRSF (via, città, codice postale, paese) potranno essere aggiornate soltanto attraverso la banca dati ex articolo 57 (senza che sia necessaria una variazione) (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/ C 223/01), punto C.I.8).

4.3. Procedure da seguire in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza (medicinali per uso umano)

In conformità all'articolo 2 del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, devono applicarsi le procedure da seguire in assenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Poiché i compiti di detta persona devono essere svolti in uno Stato membro dell'UE, anche le procedure da seguire in sua assenza devono essere eseguite nell'UE.

Se il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio si avvale dei servizi di un sostituto della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza nell'ambito delle procedure da seguire in assenza di detta persona, tali procedure devono garantire che il sostituto sia stabilito e svolga i suoi compiti nell'UE.

4.4. Comunicazione a EudraVigilance delle relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici (ICSR) provenienti dal Regno Unito (medicinali per uso umano)

In conformità all'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, i **sospetti effetti collaterali negativi gravi** devono essere segnalati a prescindere dal fatto che si siano verificati nell'UE o in paesi terzi.

I sospetti effetti collaterali negativi non gravi che si verificano nei paesi terzi non devono essere segnalati nell'UE. Pertanto dopo la fine del periodo di transizione:

- dovranno essere segnalati gli effetti collaterali negativi non gravi che si sono verificati nel Regno Unito prima della fine del periodo di transizione;
- non sarà più obbligatorio trasmettere a EudraVigilance le relazioni relative a sospetti effetti collaterali negativi non gravi verificatisi nel Regno Unito dopo la fine del periodo di transizione.

Per i singoli casi provenienti dal Regno Unito e trasmessi a EudraVigilance prima della fine del periodo di transizione, se il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riceve informazioni nell'ambito del follow-up dopo la fine del periodo di transizione, le informazioni dovranno essere trasmesse a EudraVigilance se sono di applicazione i criteri di trasmissione per i paesi terzi.

Dopo la fine del periodo di transizione, le autorità del Regno Unito non avranno più accesso a EudraVigilance. Si ricorda pertanto ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che dovranno trasmettere a EudraVigilance le eventuali informazioni ricevute dalle autorità del Regno Unito per casi verificatisi nel Regno Unito, in conformità agli obblighi di trasmissione per i casi extra UE.

4.5. Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

In conformità all'articolo 107 ter della direttiva 2001/83/CE e all'articolo 75, paragrafo 5, della direttiva 2001/82/CE e agli articoli 28 e 49, del regolamento n. 726/2004, i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono contenere le sintesi cumulative e periodiche dei dati globali sulla sicurezza ottenuti da varie fonti in tutto il mondo. I pertinenti dati sulla sicurezza ottenuti da fonti del Regno Unito dopo la fine del periodo di transizione devono pertanto essere inclusi negli PSUR secondo i requisiti usuali per i dati provenienti da paesi terzi.

Per il calcolo dell'esposizione derivante dall'esperienza della commercializzazione per regione, i pazienti esposti nel Regno Unito prima della fine del periodo di transizione dovranno essere inclusi nella stima UE; successivamente, l'esposizione dei pazienti del Regno Unito dovrà essere considerata come facente parte delle regioni extra UE.

5. MEDICINALI ORFANI, MEDICINALI VEGETALI TRADIZIONALI (MEDICINALI PER USO UMANO)

5.1. Titolare di una qualifica di medicinale orfano

In conformità all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 141/2000, lo sponsor di una qualifica di medicinale orfano deve essere stabilito nell'UE.

Pertanto dopo la fine del periodo di transizione il titolare di una qualifica di medicinale orfano attualmente stabilito nel Regno Unito dovrà spostare il luogo di stabilimento in uno Stato membro dell'UE e presentare la relativa documentazione tramite la procedura di modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare della qualifica di medicinale orfano a condizione che il soggetto giuridico rimanga lo stesso^{25 26}.

5.2. Prevalenza ai fini della qualifica di medicinale orfano

Per le domande di assegnazione o di mantenimento della qualifica di medicinale orfano presentate dopo la fine del periodo di transizione, i pazienti nel Regno Unito non saranno più presi in considerazione nel calcolo della prevalenza della malattia ai fini del soddisfacimento del criterio relativo alla qualifica di medicinale orfano quale definito nel regolamento (CE) n. 141/2000.

5.3. Registrazione fondata sull'impiego tradizionale di medicinali vegetali tradizionali

La procedura di registrazione fondata sull'impiego tradizionale consente di registrare medicinali vegetali senza dover presentare informazioni e documenti relativi a prove di sicurezza ed efficacia, purché vi siano prove sufficienti dell'impiego medicinale del prodotto per un periodo di almeno 30 anni, di cui almeno 15 anni nell'UE.

²⁵ Cfr. le *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another*, 27.3.2014.

²⁶ Cfr. la *Checklist for sponsors applying for the transfer of Orphan Medicinal Product (OMP) designation* e il corrispondente modello.

I dati provenienti dal Regno Unito prima della fine del periodo di transizione potranno essere utilizzati per dimostrare che il prodotto ha avuto un impiego medicinale per un periodo di almeno 15 anni nell'UE.

6. INFORMAZIONI SUL PRODOTTO ED ETICHETTATURA

6.1. Rappresentante locale con sede nel Regno Unito e designato per Stati membri diversi dal Regno Unito

Tenuto conto dei compiti specifici²⁷, il rappresentante locale indicato nelle informazioni sul prodotto deve avere sede nell'UE. Pertanto qualsiasi rappresentante locale con sede nel Regno Unito e designato per Stati membri diversi dal Regno Unito dovrà essere sostituito con un rappresentante locale con sede nell'UE.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà aver completato e attuato le corrispondenti modifiche dell'etichettatura e del foglietto illustrativo prima della fine del periodo di transizione mediante una procedura di regolamentazione relativa agli allegati (ad es. variazione, rinnovo) o una notifica ai sensi dell'articolo 61, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, oppure (nel caso dei medicinali veterinari) una variazione di tipo IAIN (cfr. gli orientamenti per le variazioni (2013/C 223/01), punto C.II.6.a).

6.2. Rappresentante locale per il Regno Unito indicato nelle informazioni sul prodotto

Dopo la fine del periodo di transizione, la menzione del rappresentante locale per il Regno Unito nelle informazioni sul prodotto diventerà obsoleta.

La soppressione della menzione del rappresentante locale per il Regno Unito nelle informazioni sul prodotto dovrà essere effettuata nell'ambito di una futura procedura di regolamentazione relativa agli allegati (ad es. variazione, rinnovo) quanto prima dopo il periodo di transizione.

6.3. Confezioni multipaese che comprendono il Regno Unito

Le confezioni multipaese permettono di etichettare i medicinali in modo da poterli immettere sul mercato di più Stati membri con lo stesso imballaggio. Questa possibilità è soggetta alle prescrizioni di cui al titolo V della direttiva 2001/83/CE o al titolo V della direttiva 2001/82/CE e prevede che il riassunto delle caratteristiche del prodotto debba essere uguale in tutti i mercati coinvolti.

Gli articoli 57 e 62 della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 63 della direttiva 2001/82/CE consentono agli Stati membri di esigere l'inclusione di alcune informazioni supplementari di etichettatura in una parte ben delimitata (la cosiddetta "blue box") a patto che siano rispettate tutte le condizioni rigorose per l'applicazione dell'articolo 57 o dell'articolo 62 della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 63 della direttiva 2001/82/CE.

²⁷ Cfr. Avviso ai richiedenti https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/2015-07_14_3_packaging.pdf.

In applicazione di queste disposizioni, sono consentite confezioni multipaese con il mercato del Regno Unito solo se:

- le informazioni sul prodotto sono esattamente le stesse nel Regno Unito e nell'UE;
e

- lo Stato membro ha autorizzato la presenza di informazioni supplementari nella "blue box". Queste informazioni supplementari devono limitarsi a determinate informazioni amministrative.

In ogni caso l'etichettatura del prodotto e il foglietto illustrativo devono essere pienamente in linea con il riassunto delle caratteristiche del prodotto come autorizzato nell'UE.

7. CARATTERISTICHE DI SICUREZZA (MEDICINALI PER USO UMANO)

7.1. Informazioni sull'identificativo univoco caricate nell'archivio del Regno Unito fino alla fine del periodo di transizione

L'articolo 33, paragrafo 1, del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione stabilisce che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio provvedono affinché gli identificativi univoci e le relative informazioni siano caricati nel sistema di archivi dell'UE prima che il medicinale sia destinato alla vendita o alla distribuzione. Le informazioni caricate nella piattaforma dell'UE o nell'archivio nazionale devono essere trasferite e conservate in tutti gli archivi nazionali o sovranazionali utilizzati sul territorio dello Stato membro o degli Stati membri in cui il medicinale è destinato a essere immesso in commercio. Le informazioni sui medicinali immessi in commercio prima della fine del periodo di transizione saranno quindi già presenti negli archivi nazionali dei paesi in cui il prodotto è destinato a essere immesso sul mercato e non sarà necessario trasferire le informazioni dall'archivio del Regno Unito.

7.2. Caratteristiche di sicurezza per i medicinali importati

Il fabbricante che appone le caratteristiche di sicurezza di cui agli articoli 14 e 15 del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione è quello che appone effettivamente sull'imballaggio l'identificativo univoco e il sistema di prevenzione delle manomissioni. Nessuna prescrizione impone che tale fabbricante debba essere situato nell'UE. Tuttavia, se un fabbricante non ha sede nell'UE, spetterà all'importatore garantire la conformità agli articoli 14 e 15 del regolamento delegato (UE) 2016/161.

La persona qualificata presso il sito di rilascio dei lotti nell'UE dovrà assicurare che sull'imballaggio sono state apposte le caratteristiche di sicurezza (articolo 51, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE). Tale compito può essere delegato a personale adeguatamente formato o a terzi, come indicato nell'[allegato 16 delle linee direttrici dell'UE sulle GMP](#) (sezione 1.7). Per quanto riguarda i requisiti generali GMP per le attività esternalizzate, cfr. il [capitolo 7 delle linee direttrici dell'UE sulle GMP](#).

Spetterà invece al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o alla persona responsabile dell'immissione in commercio di medicinali distribuiti/importati in parallelo) garantire che le informazioni sono caricate nel

sistema di archivi. Il regolamento delegato non vieta ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio il subappalto né la delega a partner di on-boarding che agiscono per loro conto per i compiti relativi al caricamento dei dati. In ogni caso le infrastrutture, l'hardware e il software utilizzati per il caricamento dei dati devono essere fisicamente situati nell'UE (cfr. la domanda 7.19 delle [Questions and Answers on Safety Features for Medicinal Products for Human Use](#)).

8. RISULTATI DELLE ISPEZIONI

8.1. Esito delle ispezioni condotte dall'autorità competente del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione

Le osservazioni formulate in esito alle ispezioni, in particolare quelle volte a determinare la conformità alle buone prassi di fabbricazione, alla buona pratica clinica e agli obblighi di farmacovigilanza, condotte dall'autorità competente del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione dovranno essere attuate dai soggetti sottoposti a ispezione conformemente alla legislazione applicabile, ossia la direttiva 2003/94/CE, il regolamento delegato (UE) n. 1252/2014 della Commissione e la direttiva 91/412/CEE per quanto riguarda le buone prassi di fabbricazione, la direttiva 2001/20/CE e la direttiva 2005/28/CE della Commissione per quanto riguarda la buona pratica clinica e il regolamento (CE) n. 726/2004, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione per quanto riguarda gli obblighi di farmacovigilanza.

8.2. Certificato GMP dell'UE rilasciato dalle autorità del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione

Tutti i medicinali per uso umano e veterinario fabbricati o importati nell'UE, compresi i medicinali destinati all'esportazione, devono essere prodotti conformemente ai principi e alle linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione²⁸. Al fabbricante viene rilasciato un certificato di buone prassi di fabbricazione ("certificato GMP") se dall'ispezione risulta che rispetta i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa dell'Unione²⁹.

Sebbene per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio³⁰ o l'importazione di un medicinale³¹ la normativa dell'UE non imponga di dotarsi di un certificato GMP dell'UE rilasciato da uno Stato membro, nella pratica i certificati GMP rilasciati dalle autorità competenti dell'UE sono utilizzati per confermare il rispetto delle GMP dell'UE nelle comunicazioni a norma di legge (ad es. domande di autorizzazione all'immissione in commercio) e per le importazioni da paesi terzi. Per confermare che i siti di fabbricazione nei paesi terzi rispettano le GMP possono essere quindi utilizzati anche altri mezzi, sulla base di un approccio basato sul rischio (ad es. tramite le informazioni delle autorità di regolamentazione dei paesi

²⁸ Direttiva 2003/94/CE della Commissione, considerando 1.

²⁹ Direttiva 2001/83/CE, articolo 111, paragrafo 5.

³⁰ Articolo 8, paragrafo 3, lettera h bis), della direttiva 2001/83/CE.

³¹ Articolo 51, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, articolo 55, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 2001/82/CE.

terzi sul rispetto delle buone prassi di fabbricazione). I certificati GMP rilasciati dall'autorità competente del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione devono essere considerati come informazioni dell'autorità di regolamentazione del paese terzo sul rispetto delle buone prassi di fabbricazione.

B. PERTINENTI DISPOSIZIONI DELL'ACCORDO DI RECESSO RELATIVE ALLA SEPARAZIONE

L'articolo 41, paragrafo 1, dell'accordo di recesso prevede che un bene esistente e singolarmente identificabile legalmente immesso sul mercato dell'Unione o del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione possa essere messo ulteriormente a disposizione sul mercato dell'Unione o del Regno Unito e circolare tra questi due mercati fino a raggiungere l'utilizzatore finale.

È a carico dell'operatore economico che si avvalga di detta disposizione l'onere della prova di dimostrare, sulla base di qualsiasi documento pertinente, che il bene è stato immesso sul mercato dell'Unione o del Regno Unito prima della fine del periodo di transizione³².

Ai fini della richiamata disposizione, si intende per "immissione sul mercato" la prima fornitura di un bene per la distribuzione, il consumo o l'uso sul mercato nel corso di un'attività commerciale, a titolo oneroso o gratuito³³. Per "fornitura di un bene per la distribuzione, il consumo o l'uso" si intende "un bene esistente e singolarmente identificabile che, dopo la fase di fabbricazione, è oggetto di un accordo scritto o verbale tra due o più persone fisiche o giuridiche per il trasferimento di proprietà, altro diritto di proprietà o per il possesso del bene in questione, o che è oggetto di un'offerta a una o più persone fisiche o giuridiche ai fini della conclusione di tale accordo"³⁴.

Ciò significa che un singolo medicinale immesso sul mercato del Regno Unito secondo questa definizione prima della fine del periodo di transizione può essere ancora messo a disposizione nell'UE dopo la fine del periodo di transizione.

Esempio: una singola confezione di medicinale autorizzato con procedura centralizzata dalla Commissione e venduto da un fabbricante con sede nell'UE a un distributore all'ingrosso con sede nell'UE prima della fine del periodo di transizione può essere ancora importato nel Regno Unito sulla base dell'autorizzazione dell'UE.

Restano impregiudicati i controlli non fiscali applicabili alle importazioni dopo la fine del periodo di transizione.

Inoltre per quanto riguarda l'aspetto dell'esaurimento, a norma dell'articolo 61 dell'accordo di recesso i diritti di proprietà intellettuale che erano esauriti sia nell'Unione che nel Regno Unito prima della fine del periodo di transizione alle condizioni previste dal diritto dell'Unione restano esauriti.

³² Articolo 42 dell'accordo di recesso.

³³ Articolo 40, lettere a) e b), dell'accordo di recesso.

³⁴ Articolo 40, lettera c), dell'accordo di recesso.

C. NORME APPLICABILI IN IRLANDA DEL NORD DOPO LA FINE DEL PERIODO DI TRANSIZIONE

Dopo la fine del periodo di transizione si applicherà il protocollo su Irlanda/Irlanda del Nord ("protocollo")³⁵. Il protocollo è soggetto all'espressione periodica del consenso dell'Assemblea legislativa dell'Irlanda del Nord, e il periodo iniziale di applicazione è il periodo che termina quattro anni dopo la fine del periodo di transizione³⁶.

Il protocollo rende alcune disposizioni del diritto dell'Unione applicabili nel e al Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord. Nel protocollo l'Unione e il Regno Unito hanno altresì convenuto che, nella misura in cui norme unionali si applicano nel e al Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord, l'Irlanda del Nord è trattata alla stregua di uno Stato membro³⁷.

Il protocollo prevede che nel e al Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord si applichi ugualmente l'*acquis* farmaceutico dell'UE³⁸.

Ne consegue che i riferimenti all'Unione nelle parti A e B del presente avviso si intendono fatti anche all'Irlanda del Nord, mentre i riferimenti al Regno Unito si intendono fatti solo alla Gran Bretagna.

Più nello specifico ciò significa anche che:

- un medicinale immesso sul mercato nell'Irlanda del Nord deve conformarsi all'*acquis* dell'UE sui medicinali, ad esempio il medicinale deve essere oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Commissione o dal Regno Unito in applicazione dell'*acquis* dell'UE sui medicinali;
- i richiedenti le autorizzazioni all'immissione in commercio che intendano ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio per il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord devono includere l'Irlanda del Nord nell'ambito della loro domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nella procedura decentrata o nella procedura di mutuo riconoscimento;
- i medicinali del Regno Unito rientreranno ancora nelle procedure di deferimento dell'Unione nei confronti dell'Irlanda del Nord; i pareri scientifici emessi e le decisioni adottate dalla Commissione comprenderanno i medicinali del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord;
- i medicinali/le sostanze farmaceutiche attive spediti dall'Irlanda del Nord nell'UE non costituiscono importazione di medicinali (cfr. sezione A);
- i medicinali/le sostanze farmaceutiche attive spediti dalla Gran Bretagna nell'Irlanda del Nord costituiscono importazione di medicinali (cfr. sezione A);

³⁵ Articolo 185 dell'accordo di recesso.

³⁶ Articolo 18 del protocollo.

³⁷ Articolo 7, paragrafo 1, dell'accordo di recesso in combinato disposto con l'articolo 13, paragrafo 1, del protocollo.

³⁸ Articolo 5, paragrafo 4, del protocollo e sezione 30 dell'allegato 2 del protocollo.

- gli eventi negativi non gravi verificatisi nell'Irlanda del Nord devono essere segnalati come se si fossero verificati nell'UE;
- il territorio dell'Irlanda del Nord è compreso nel calcolo della prevalenza, nella valutazione di "impiego ben consolidato", come pure nel calcolo della "clausola di decadenza".

Il protocollo esclude tuttavia che il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord possa:

- partecipare al processo decisionale dell'Unione³⁹;
- avviare procedure di opposizione, di salvaguardia o di arbitrato se e in quanto dette procedure riguardano regole tecniche, norme, valutazioni, registrazioni, certificati, approvazioni e autorizzazioni rilasciate o effettuate dagli Stati membri dell'Unione⁴⁰;
- fungere da autorità di riferimento ai fini di valutazioni, esami e autorizzazioni⁴¹;
- invocare il principio del paese di origine o il riconoscimento reciproco per i prodotti legalmente immessi sul mercato dell'Irlanda del Nord⁴².

Più nello specifico ciò significa anche che:

- il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non può fungere da Stato membro di riferimento⁴³;
- il Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non può attivare deferimenti⁴⁴;
- il rilascio dei lotti da parte di un'autorità ufficiale di controllo del Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non è riconosciuto nell'UE⁴⁵.

Inoltre per quanto riguarda i medicinali va sottolineato che:

- un medicinale autorizzato nel Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord non deve essere considerato un medicinale di riferimento nell'Unione⁴⁶;

³⁹ Ove siano necessari scambi di informazioni o una consultazione reciproca, la sede sarà il gruppo di lavoro consultivo misto istituito dall'articolo 15 del protocollo.

⁴⁰ Articolo 7, paragrafo 3, quinto comma, del protocollo.

⁴¹ Articolo 13, paragrafo 6, del protocollo.

⁴² Articolo 7, paragrafo 3, del protocollo.

⁴³ Articolo 13, paragrafo 6, del protocollo.

⁴⁴ Articolo 7, paragrafo 3, quinto comma, del protocollo.

⁴⁵ È tuttavia riconosciuto nell'UE il rilascio dei lotti da parte di una persona qualificata di un importatore/fabbricante stabilito nell'Irlanda del Nord (articolo 7, paragrafo 3, sesto comma, del protocollo).

⁴⁶ Allegato 2, sezione 20, del protocollo.

- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, il titolare della registrazione di un medicinale vegetale tradizionale e la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza non possono essere stabiliti nell'Irlanda del Nord, tranne per le autorizzazioni rilasciate dal Regno Unito nei confronti dell'Irlanda del Nord⁴⁷;
- il principio dell'esaurimento dei diritti di proprietà intellettuale non si applica al territorio dell'Irlanda del Nord.

Il sito web della Commissione (https://ec.europa.eu/health/human-use_it) e dell'Agenzia europea dei medicinali (<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/united-kingdoms-withdrawal-european-union-brexit>) riportano ulteriori informazioni. Per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento o decentrata, le informazioni saranno fornite nei siti web dei gruppi di coordinamento. Se necessario queste pagine saranno aggiornate con ulteriori informazioni.

Commissione europea
Direzione generale Salute e sicurezza alimentare

Agenzia europea per i medicinali

⁴⁷ Allegato 2, sezione 20, del protocollo.