

Testo Integrato D.L.vo n. 178 del 29 maggio 1991 e

D.L.vo n.44 del 18 febbraio 1997

Nota al testo:

1. il testo scritto con questo carattere è il testo originario del D.L.vo 178/91
2. ~~il testo scritto con carattere barrato è il testo del D.L.vo 178/91 che risulta soppresso a seguito del D.L.vo 44/97~~
3. *il testo scritto con questo carattere in corsivo è quanto innovato dal D.L.vo 44/97*

Oggetto: Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali.

I L P R E S I D E N T E D E L L A R E P U B B L I C A

(omissis)

E M A N A

il seguente decreto legislativo:

Art 1.

Definizioni

1. Ai fini del presente decreto è da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.
2. Per sostanza si intende qualsiasi materia di origine umana o animale o vegetale, o di origine chimica, sia naturale che di trasformazione o di sintesi.
3. Sono specialità medicinali i medicinali precedentemente preparati ed immessi in commercio con una denominazione speciale ed in confezione particolare.
4. Non sono considerati specialità medicinali:
 - a) i medicinali preparati nella farmacia ospedaliera e destinati ad essere impiegati all'interno dell'ospedale;
 - b) i medicinali destinati a malati determinati, preparati in farmacia in base a prescrizioni mediche;
 - c) i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea ufficiale e destinati ad essere forniti direttamente ai clienti di tale farmacia.

Art. 2.

Autorizzazione alla produzione di specialità medicinali

1. Nessuno può produrre, anche a solo scopo di esportazione, una specialità medicinale senza l'autorizzazione del Ministero della sanità, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che lo stabilimento disponga di personale e di mezzi tecnico-industriali adeguati per la preparazione, il controllo e la conservazione di ciascun medicinale, in conformità alla documentazione fornita dal richiedente, e che sia diretto da persona avente i requisiti prescritti dall'art. 4.
2. Entro novanta giorni dalla data di ricevimento della domanda, corredata di informazioni dirette a comprovare il possesso dei requisiti previsti dal comma 1, il Ministro della sanità adotta le proprie determinazioni. L'autorizzazione rilasciata può essere integrata dall'imposizione di obblighi per

garantire l'osservanza dei requisiti previsti dal comma 1. Il diniego di autorizzazione deve essere notificato all'interessato, completo di motivazione.

3. Il termine di cui al comma 2 è sospeso se il Ministero della sanità chiede ulteriori informazioni sullo stabilimento o indica all'interessato le condizioni necessarie per rendere i locali e le attrezzature idonei alla produzione, assegnando un termine per il relativo adempimento.

4. Per ogni modifica delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione deve essere presentata domanda al Ministero della sanità, che provvede sulla stessa entro il termine di trenta giorni, prorogabile fino a novanta giorni in casi eccezionali, fatta salva l'applicazione del comma 3.

5. Quando la modifica concerne l'improvvisa necessità di sostituire il direttore tecnico, il nuovo incaricato può svolgere le proprie mansioni in attesa che il Ministero si pronunci ai sensi del comma 4.

6. In casi giustificati, il titolare dell'autorizzazione di cui al presente articolo può essere autorizzato dal Ministero della sanità, previo consenso del responsabile dell'immissione in commercio del prodotto, se diverso dal predetto titolare, a effettuare in altra officina autorizzata fasi della fabbricazione e dei controlli. In tali ipotesi, la responsabilità delle fasi produttive e di controllo interessate è assunta, oltretutto dal direttore tecnico del committente, dal direttore tecnico dello stabilimento che effettua le operazioni richieste.

7. E' vietato il cumulo nella stessa persona della direzione tecnica di più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dello stabilimento principale.

Art. 3.

Sospensione e revoca dell'autorizzazione alla produzione

1. L'autorizzazione è sospesa o, nelle ipotesi più gravi, revocata per una singola specialità medicinale, per un genere di preparazioni o per l'insieme di queste, se:

a) è venuto meno uno dei requisiti di cui all'art. 2, comma 1;

b) non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti dal Ministero della sanità all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente, o non sono stati rispettati i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, raccomandati dall'Organizzazione mondiale della sanità;

c) il Ministero della sanità non è stato informato entro due giorni lavorativi della sostituzione del direttore tecnico;

d) non è stata comunicata al Ministero della sanità qualsiasi altra modifica sostanziale concernente i requisiti di base di cui all'art. 2, comma 1, ovvero detta modifica è stata apportata o mantenuta nonostante il contrario avviso dello stesso Ministero;

e) non è stato consentito l'accesso ai locali dell'officina ad ispettori ministeriali o ad altre autorità o agenti incaricati di effettuare controlli;

f) uno o più lotti di specialità medicinale non sono stati prodotti e controllati conformemente alle disposizioni vigenti e nella osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione alla immissione in commercio della specialità medicinale;

g) il fabbricante non ha fornito la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli sul prodotto finito e sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi riconosciuti in sede di autorizzazione all'immissione in commercio;

h) il fabbricante ha violato il disposto del comma 1 dell'art. 15.

2. Tranne che nei casi di assoluta urgenza, i decreti di sospensione e di revoca dell'autorizzazione prevista dall'art. 2 sono emanati previa contestazione dei fatti al titolare, che ha facoltà di presentare entro quindici giorni le proprie osservazioni; i decreti stessi sono notificati ai titolari delle autorizzazioni e pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

3. Il Ministero della sanità può provvedere alla chiusura dell'officina in via definitiva o per la durata della sospensione dell'autorizzazione.

Art. 4

Requisiti e compiti del direttore tecnico

1. Il direttore tecnico di cui all'art. 2, comma 1, svolge la sua attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa.

2. Egli deve essere scelto fra soggetti che abbiano i seguenti requisiti:

a) siano in possesso del diploma di laurea in farmacia, o in chimica, o in chimica e tecnologie farmaceutiche, o in chimica industriale; ove nello stabilimento si effettuino produzione e controllo dei prodotti di cui gli articoli 20 e 22 è ritenuto valido anche il possesso del diploma di laurea in scienze biologiche; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia.

L'equivalenza di insegnamenti analoghi impartiti in corsi di laurea diversi è stabilita con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentito il Consiglio universitario nazionale; con le stesse modalità potrà essere riconosciuta l'equivalenza alle lauree sopra indicate, in relazione ai requisiti richiesti, delle lauree in medicina e chirurgia e in medicina veterinaria nonché, a tutti gli effetti, della laurea in scienze biologiche;

b) abbiano svolto attività pratica concernente analisi qualitative di medicinali, analisi quantitative di principi attivi, prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei farmaci, per un periodo di almeno due anni in imprese autorizzate alla fabbricazione di medicinali.

3. Il periodo di cui alla lettera b) del comma 2 è ridotto di un anno quando l'interessato abbia svolto un ciclo di formazione universitaria della durata di almeno cinque anni e di diciotto mesi ove il ciclo stesso abbia avuto una durata di almeno sei anni.

4. I diplomi di laurea di cui alla lettera a) del comma 2, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli ivi indicati, sono dichiarati validi, ai fini del presente articolo, dal Ministero della sanità, di concerto con il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentito il Consiglio universitario nazionale, quando l'interessato certifichi l'acquisizione, dopo il conseguimento del diploma, di sufficienti cognizioni nelle materie non incluse nel corso di laurea.

5. Il direttore tecnico:

a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del farmaco;

b) controlla che, nel caso di specialità medicinali di provenienza da Paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di fabbricazione importato sia oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutti i componenti attivi e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualità delle specialità medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) attesta su apposita documentazione le operazioni di cui alle lettere a) e b);

d) è responsabile della tenuta della documentazione di cui alla lettera c), per un periodo di cinque anni, ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;

e) comunica immediatamente al Ministero della sanità e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel prodotto che sia già stato immesso in commercio;

f) collabora attivamente alle ispezioni dell'autorità sanitaria di cui all'art. 7 ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;

g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali sottoposti alla sua direzione.

6. Il titolare dell'autorizzazione di cui all'art. 2 deve mettere a disposizione del direttore tecnico i mezzi necessari all'espletamento delle sue funzioni.

7. A cura del Ministero della sanità è pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, l'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo di medicinali alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

Art. 5.

Estensione della disciplina relativa all'autorizzazione a produrre specialità medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 2, 3 e 4 disciplinano anche l'esecuzione di operazioni parziali di preparazione, di divisione e di confezionamento di specialità medicinali, nonché l'esecuzione di controlli di qualità delle specialità medicinali nei casi previsti dalla legge.
2. Le disposizioni medesime disciplinano altresì, per quanto applicabili, la produzione di materie prime farmacologicamente attive.

Art. 6.

Autorizzazione all'importazione di specialità medicinali

1. Nessuno può importare specialità medicinali senza l'autorizzazione del Ministero della sanità, che è rilasciata previo accertamento della idoneità del laboratorio dell'importatore, o di altro laboratorio indicato dall'importatore stesso, ad effettuare i controlli di qualità.
2. L'importatore è tenuto ad effettuare o a far effettuare i controlli di qualità sui singoli lotti importati.
3. Le disposizioni dei commi 1 e 2 non si applicano quando l'importazione riguarda specialità medicinali provenienti da Paesi membri della Comunità economica europea, anche se fabbricate in Paesi terzi, purché in quest'ultimo caso ciascun lotto sia accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione del Paese comunitario di provenienza. Parimenti, non si applicano le disposizioni dei commi 1 e 2 quando si tratti di medicinali che provengano da Paesi con i quali vigono accordi bilaterali che garantiscano la qualità dei prodotti e siano destinati all'impiego nel territorio italiano.
4. A cura del Ministero della sanità è pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, l'elenco degli importatori di specialità medicinali che risultano autorizzati alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

Art. 7.

Accertamenti sulla produzione di medicinali

1. Il Ministero della sanità può:
 - a) procedere, in qualsiasi momento, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali;
 - b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;
 - c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.
2. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione ed ai laboratori di controllo dei medicinali sono rinnovate almeno ogni tre anni.
3. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza, da parte del fabbricante, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, dall'Organizzazione mondiale della sanità. Il contenuto della relazione è comunicato al fabbricante e a ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità economica europea che ne faccia richiesta motivata.
- 3 bis. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo il Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza - può avvalersi del personale dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, nonché delle unità sanitarie locali, secondo le professionalità occorrenti.*
4. Le spese occorrenti per le attività ispettive alle officine farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico delle aziende titolari degli stabilimenti medesimi.

~~5. Le spese sono calcolate in base alle disposizioni sulle indennità di missione e sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale.~~

5. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al presente articolo è dovuto un compenso, comprensivo dell'indennità di missione, da stabilirsi con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del tesoro, da emanarsi entro e non oltre sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

6. Nell'apposito capitolo del bilancio di previsione del Ministero della sanità, relativo alle spese per ispezione alle officine farmaceutiche, è ogni anno assegnata una somma non minore dell'importo dei proventi dell'anno precedente derivanti dall'applicazione dei commi 4 e 5.

7. Le facoltà previste dal comma 1 possono essere esercitate anche nelle fasi di ricerca e sviluppo dei medicinali, nonché nei riguardi dei locali di vendita all'ingrosso o al minuto dei medicinali stessi.

Art. 8.

Autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale

~~1. Nessuna specialità medicinale può essere messa in commercio nel territorio nazionale senza autorizzazione del Ministro della sanità.~~

1. Nessuna specialità medicinale può essere immessa in commercio senza aver ottenuto un'autorizzazione dal Ministero della sanità o un'autorizzazione comunitaria a norma del Regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993.

2. Per ottenere il rilascio dell'autorizzazione, il responsabile dell'immissione in commercio, *che deve essere stabilito nel territorio comunitario*, deve presentare al Ministero competente domanda contenente le informazioni seguenti:

- a) nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile della immissione in commercio e del fabbricante, se diverso dal primo; in caso di coproduzione, dovranno essere specificate, oltre alle sedi degli stabilimenti, italiani o esteri, le fasi di produzione e di controllo di pertinenza di ciascuno di essi;
- b) denominazione della specialità, consistente in nome di fantasia o denominazione comune accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante, o in denominazione scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante;
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti della specialità, in termini usuali, senza utilizzazione di formule chimiche, e con la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, nel caso in cui tale denominazione esista;
- d) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti secondari;
- e) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione, durata di stabilità; *se necessario, i motivi delle misure cautelative e di sicurezza da adottare per la conservazione del prodotto, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il prodotto presenta per l'ambiente.*

3. Alla domanda devono essere allegati:

- a) la descrizione sommaria del modo di preparazione;
- b) la descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante o dai fabbricanti: analisi qualitativa e quantitativa dei componenti e del prodotto finito, nonché prove particolari quali prove di sterilità, prove per la ricerca di sostanze pirogene e per la ricerca dei metalli pesanti, prove di stabilità, prove biologiche e di tossicità, controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione;
- c) i risultati delle prove;
 - 1) fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche;
 - 2) farmacologiche e tossicologiche, ivi comprese le prove sul potere mutageno, nei casi previsti dalle direttive della Comunità economica europea;
 - 3) cliniche;
- d) un riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché tre campioni della specialità medicinale, tre esemplari dell'etichetta interna ed esterna e tre esemplari del foglio illustrativo accluso alla confezione; i testi del riassunto delle caratteristiche del prodotto, delle etichette e del foglio

illustrativo devono corrispondere alle disposizioni stabilite con decreto del Ministero della sanità, in conformità alle direttive della Comunità economica europea;

e) un idoneo documento dal quale risulti che il fabbricante ha ottenuto l'autorizzazione a produrre specialità medicinali;

~~f) l'eventuale autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale rilasciata in Paesi esteri.~~

f) copia di ogni autorizzazione, ottenuta in un altro Stato membro dell'Unione europea 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; copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro; copia dell'etichetta proposta dal richiedente o approvata dalle autorità competenti dello Stato membro, nonché, in caso di diniego dell'autorizzazione, sia in uno Stato membro che in un paese terzo, copia della documentazione dettagliata recante i motivi del diniego stesso. Le informazioni di cui alla presente lettera sono aggiornate regolarmente.

~~4. I documenti previsti ai numeri 2) e 3) I documenti previsti alle lettere b) e c) del comma 3 devono essere elaborati e firmati da persone qualificate ed esperte, secondo le disposizioni stabilite con decreto del Ministro della sanità, tenuto conto delle direttive della Comunità economica europea. Ciascuno dei documenti previsti al comma 3, lettera c), deve comprendere la relazione di un esperto redatta e presentata in conformità di quanto previsto dalle disposizioni comunitarie.~~

5. Il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio non è tenuto a fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche sul prodotto se è in grado di dimostrare che la specialità medicinale è essenzialmente simile, in conformità alle indicazioni eventualmente fornite dalle competenti autorità CEE, a un prodotto in commercio in Italia, che risulti autorizzato da almeno dieci anni in uno Stato della Comunità economica europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore. *Senza pregiudizio della normativa relativa alla tutela della proprietà industriale e commerciale, qualora sussistano particolari motivi di tutela della salute pubblica, riconosciuti dalla Commissione unica del farmaco, il disposto del presente comma si applica anche a specialità medicinali essenzialmente simili a un prodotto non ancora in commercio in Italia purché già in commercio da almeno dieci anni in uno Stato membro dell'Unione europea.*

6. Se non sono ancora decorsi i dieci anni di cui al comma 5, l'interessato può non fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche se il responsabile dell'immissione in commercio in Italia della specialità medicinale originale ha consentito che venga fatto ricorso, per l'esame della nuova domanda, alla documentazione relativa alla specialità prodotta.

7. L'interessato può non fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche anche qualora sia in grado di dimostrare, riferendosi in modo dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata, che il componente o i componenti della specialità medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza.

8. Nelle ipotesi contemplate dai commi 5, 6 e 7 dovranno comunque essere fornite documentazioni sperimentali di biodisponibilità nell'uomo (livelli ematici ed escrezioni urinarie) per ogni forma farmaceutica, in confronto con la specialità medicinale originale.

9. Le disposizioni dei commi 5, 6 e 7 non si applicano alle specialità medicinali che prevedono indicazioni terapeutiche, via di somministrazione o utilizzazione di dosaggi differenti rispetto a quelli dei prodotti commercializzati ~~e descritti nella letteratura scientifica presa a riferimento.~~

10. Per le specialità medicinali contenenti componenti noti ma non ancora associati ai fini terapeutici, il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche relative all'associazione, ma non è tenuto a fornire la documentazione relativa a ciascuno dei singoli componenti.

11. Le disposizioni sul contenuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e sui relativi allegati possono essere modificate o integrate con decreto del Ministro della sanità, in conformità alle direttive ed alle raccomandazioni della Comunità economica europea. Tale decreto può

esigere particolari formalità per garantire l'autenticità della documentazione presentata ai sensi del comma 2.

~~Art. 9.~~

~~Procedura per il rilascio dell'autorizzazione~~

~~1. Il Ministero della sanità adotta le proprie determinazioni sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio entro centoventi giorni dalla presentazione della domanda stessa.~~

~~2. In casi eccezionali tale termine, previa comunicazione al richiedente, è prorogato di novanta giorni. Quando il Ministero della sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda o ad integrare la documentazione, il termine stesso è sospeso finché non sono forniti i dati complementari richiesti. Parimenti il termine è sospeso per il tempo eventualmente concesso al richiedente per fornire spiegazioni orali.~~

~~3. Quando riceve una domanda di autorizzazione di immissione in commercio ai sensi dell'art. 9 della direttiva del Consiglio delle Comunità europee n. 75/319/CEE e successive modificazioni, il Ministero della sanità decide sulla domanda nel rispetto della procedura e dei termini previsti dalla direttiva medesima.~~

~~4. Nei casi in cui le direttive della Comunità economica europea prevedano che, prima di pronunciarsi su una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale, le competenti autorità degli Stati membri debbano consultare organismi comunitari, il Ministero della sanità adotta le proprie determinazioni sulla domanda dopo aver espletato la procedura prevista dalla Comunità.~~

~~5. Con il decreto autorizzativo sono approvati le etichette, le quali devono sempre indicare il numero di autorizzazione, ed i fogli illustrativi delle specialità medicinali, nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui alla lettera d) del comma 3 dell'art. 8. Agli eventuali aggiornamenti degli stampati predetti si procede con atto del competente ufficio del Ministero della sanità.~~

~~6. Prima di concedere l'autorizzazione, il Ministero della sanità:~~

~~a) verifica la conformità della documentazione presentata dal richiedente alle disposizioni contenute nell'art. 8, attenendosi, nell'esame, ai criteri indicati nelle direttive e nelle raccomandazioni della Comunità economica europea;~~

~~b) accerta che il fabbricante è in grado di produrre e controllare la specialità medicinale secondo i metodi descritti nella documentazione ai sensi del comma 3, lettera a) e b), dell'art. 8;~~

~~c) può sottoporre la specialità medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri costituenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità ai sensi della legge 7 agosto 1973, n. 519, e successive modifiche e integrazioni, per accertare la idoneità dei metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione.~~

"Art. 9

Procedura per il rilascio dell'autorizzazione.

1. Fatto salvo quanto previsto dagli articoli 9-bis e 12-bis, il Ministero della sanità adotta le proprie determinazioni sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio entro il termine di duecentodieci giorni dalla presentazione della domanda stessa.

2. Quando il Ministero della sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda o ad integrare la documentazione, il termine di cui al comma 1 decorre dalla data in cui sono forniti i dati complementari richiesti.

3. Prima di concedere l'autorizzazione, il Ministero della sanità:

a) verifica la conformità della documentazione presentata dal richiedente alle disposizioni contenute nell'articolo 8, attenendosi, nell'esame, ai criteri indicati nelle direttive e nelle raccomandazioni della Comunità europea;

b) accerta che il fabbricante sia in grado di produrre e controllare la specialità medicinale secondo i metodi descritti nella documentazione ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettere a) e b);

c) può sottoporre la specialità medicinale, le relative materie prime ed eventualmente i prodotti intermedi o altri costituenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità ai sensi del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, per accertare l'idoneità dei metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione.

d) acquisisce il parere della Commissione unica del farmaco, la quale è tenuta, inoltre, a redigere, in conformità alla normativa comunitaria, una relazione di valutazione e a formulare eventuali osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove analitiche, farmaco-tossicologiche e cliniche del medicinale interessato; la relazione di valutazione è aggiornata, su richiesta del competente Dipartimento del Ministero della sanità, dalla Commissione unica del farmaco ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

4. Con il decreto di autorizzazione sono approvati le etichette, le quali devono recare, fra l'altro, anche il numero dell'autorizzazione, ed i fogli illustrativi dei medicinali, nonché i riassunti delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 8, comma 3, lettera d).

5. Il Ministero della sanità trasmette all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA) copia dell'autorizzazione di cui al comma 4, corredata del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. Il Ministero della sanità, su proposta dell'Istituto superiore di sanità, sentita la Commissione unica del farmaco ed il Consiglio superiore di sanità, adotta il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali, la cui attuazione è affidata all'Istituto superiore di sanità.'

Art. 9-bis

Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni

1. Quando riceve una domanda di autorizzazione di immissione in commercio ai sensi dell'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE e successive modificazioni, il Ministero della sanità decide sulla domanda nel rispetto della procedura e dei termini previsti dalla normativa comunitaria.

2. Il Ministero della sanità, quando, nel corso dell'istruttoria di una domanda di autorizzazione presentata successivamente al 31 dicembre 1997 ai sensi dell'articolo 8, comma 2, è informato, ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera f), che un altro Stato membro ha autorizzato il medicinale oggetto della domanda, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione. Entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione il Ministero della sanità 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 presenti un rischio per la sanità pubblica, attiva la procedura prevista dagli articoli 10 e seguenti della direttiva 75/319/CEE e successive modificazioni.

3. Per le domande di autorizzazione presentate tra il 1° gennaio 1995 e il 31 dicembre 1997, l'attivazione della procedura di cui al comma 2 è facoltativa."

Art. 10.

Effetti dell'autorizzazione

1. L'autorizzazione non esclude la responsabilità civile e penale del fabbricante e di chi immette in commercio il prodotto.

Art. 11.

Durata e rinnovo dell'autorizzazione

1. L'autorizzazione ha la durata di cinque anni a decorrere dalla pubblicazione del relativo decreto ministeriale nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana ed è rinnovabile per periodi quinquennali.

~~2. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione il titolare deve presentare domanda al Ministero della sanità non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, specificando se sono~~

~~sopravvenute modificazioni negli elementi posti a base del provvedimento di autorizzazione. Il Ministero della sanità può chiedere ulteriori elementi e chiarimenti.~~

2. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione, il titolare deve presentare domanda al Ministero della sanità, non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, allegando l'elenco di tutte le modifiche dell'autorizzazione originale autorizzate dal Ministero della sanità o, comunque, approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, nonché un rapporto dettagliato dei casi di presunte reazioni avverse. In assenza del rapporto, che deve essere corredato di una idonea valutazione scientifica e dei dati relativi alle vendite, non può avere luogo il rinnovo. Ai fini della valutazione della domanda, il Ministero della sanità tiene conto, in particolare, dei dati di farmacovigilanza.

3. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della sanità abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

~~*4. Se dopo il rilascio o il rinnovo dell'autorizzazione una confezione di specialità medicinale non è posta in commercio entro diciotto mesi, il titolare è assoggettato nuovamente al pagamento della tassa di concessione governativa prevista per il rilascio dell'autorizzazione.*~~

4. Il rinnovo dell'autorizzazione si riferisce all'autorizzazione originale di un medicinale e a tutte le modifiche di detta autorizzazione, come individuate dal Regolamento (CE) n.542/95, della Commissione, del 10 marzo 1995, intervenute fino alla data del rinnovo; il mancato rinnovo di una autorizzazione comporta, salvo diversa determinazione ministeriale, l'automatica decadenza di tutte le modifiche della stessa autorizzate dal Ministero della sanità, o approvate ai sensi dell'articolo 12 bis, comma 4.

Art. 12.

Modifiche di specialità medicinali

1. Nessuna modifica può essere apportata a una specialità medicinale, o al relativo confezionamento o agli stampati senza autorizzazione del Ministero della sanità.

2. Con decreto del Ministro della sanità sono indicati, in relazione ai vari tipi di modifica, quali documenti e informazioni, fra quelli previsti dall'art. 8, devono essere presentati a corredo della domanda. In sede di prima applicazione il decreto è emanato entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

Art. 12-bis

Modifiche di scarsa rilevanza delle autorizzazioni

1. In deroga a quanto stabilito dall'articolo 12, comma 1, per le modifiche secondarie delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dal Ministero della sanità, elencate nell'allegato I, si applicano le disposizioni del presente articolo.

2. Per apportare una modifica secondaria il richiedente è tenuto ad inviare al Ministero della sanità una notifica accompagnata dalla documentazione dimostrativa del soddisfacimento delle condizioni previste dall'allegato I, da tutti i documenti stampati modificati in conseguenza della richiesta.

3. Qualora si debbano apportare più modifiche ad un'unica autorizzazione, si deve presentare una notifica per ogni modifica desiderata e ciascuna notifica deve contenere un riferimento alle altre presentate. E' sufficiente l'invio di una sola notifica quando la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio comporti necessariamente altri cambiamenti; in questo caso, la notifica deve illustrare il rapporto intercorrente tra la modifica principale e quelle conseguenti.

4. Trascorsi trenta giorni dalla data della nota del Ministero della sanità che dà atto della regolarità della notifica senza alcuna ulteriore comunicazione, la modifica notificata si intende approvata.

5. Nell'ipotesi prevista nel comma 3, secondo periodo, unitamente alla modifica principale, si intendono approvate, nel termine di cui al comma 4, anche le modifiche conseguenti, a condizione che esse siano state chiaramente specificate nella notifica.

6. Quando le modifiche riguardano il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglietto illustrativo, l'interessato è tenuto a trasmettere al Ministero della sanità copia dei testi aggiornati entro trenta giorni dall'approvazione di cui al comma 4.

7. Le modifiche derivanti dall'applicazione del presente articolo sono comunicate dagli interessati al Ministero della sanità e alle Federazioni nazionali degli ordini dei medici chirurghi e odontoiatri e dei farmacisti e pubblicate, a spese degli interessati medesimi, nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, seconda parte, in base a modello predisposto dal Ministero medesimo. Il Ministero della sanità provvede semestralmente a pubblicare nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana l'elenco delle modifiche intervenute.

8. Relativamente ai medicinali disciplinati dagli articoli 20 e 22, la procedura di cui al presente articolo non si applica per le modifiche secondarie di cui ai numeri 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24 e 25 dell'allegato I.

9. Con decreto del Ministro della sanità vengono adottate modifiche e integrazioni dell'allegato I, tenuto conto di eventuali modifiche dell'allegato I al Regolamento (CE) n. 542/95.

Art. 12-ter

Variazioni restrittive delle autorizzazioni per motivi di sicurezza

1 In deroga alla disciplina di cui all'articolo 12-bis, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, qualora notifichi una modifica motivata da ragioni di sicurezza, consistente nella riduzione delle indicazioni terapeutiche o nella riduzione della posologia, ovvero nell'aggiunta di controindicazioni o avvertenze, deve adottare immediatamente la modifica stessa, in via provvisoria, qualora non vengano sollevate dal Ministero della sanità obiezioni entro l e ventiquattro ore lavorative successive.

Art. 13

Diniego dell'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, deve essere notificato entro i termini di cui ai commi 1 e 2 dell'art. 9. L'interessato può presentare opposizione al provvedimento di diniego; sull'opposizione il Ministro della sanità decide sentito il Consiglio superiore di sanità.

2. L'autorizzazione è negata quando, in seguito all'esame della documentazione allegata alla domanda ed ai controlli eventualmente eseguiti, si accerta:

- a) che la specialità medicinale è nociva nelle normali condizioni di impiego;
- b) che essa non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- c) che l'effetto terapeutico, manca o non è stato sufficientemente dimostrato dall'interessato;
- d) che le indicazioni contenute nella domanda e i documenti allegati non sono conformi alle disposizioni dell'art. 8.

Art. 14

Sospensione e revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio; divieto di vendita e sequestro di specialità medicinali

1. L'autorizzazione alla immissione in commercio di una specialità medicinale può essere revocata.

2. La revoca, che comporta il definitivo ritiro dal commercio della specialità medicinale, è disposta quando:

- a) le informazioni fornite a norma del precedente art. 8 sono erranee;
- b) la specialità medicinale risulta nociva nelle normali condizioni di impiego;
- c) la specialità non consente di ottenere l'effetto terapeutico;
- d) la specialità non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- e) non sono stati eseguiti controlli sul prodotto finito, o sui componenti, o su prodotti intermedi di fabbricazione, o il titolare dell'autorizzazione non prova l'avvenuta esecuzione dei controlli stessi ai

sensi dell'art. 3, o omette di apportare al metodo di analisi le modifiche necessarie per un controllo più sicuro della specialità medicinale, alla luce dell'aggiornamento tecnico e del progresso scientifico *tenendo conto della necessità di adottare metodi scientifici generalmente accettati*.

3. La revoca è disposta previa contestazione dei fatti al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il quale ha facoltà di presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa. Il provvedimento è adottato dal Ministro, sentito il Consiglio superiore di sanità.

4. Qualora, nei casi previsti dal comma 2, sia opportuno acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, il Ministro della sanità può sospendere l'autorizzazione. La sospensione può essere altresì disposta in caso di lievi irregolarità di cui al comma 2, sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.

5. Il Ministero della sanità può inoltre, con provvedimento motivato, vietare la vendita e, se del caso, l'utilizzazione, nonché disporre il ritiro dal commercio di specialità medicinali, anche limitatamente a singoli lotti, quando sia accertata l'esistenza di una delle condizioni di cui alle lettere b), c) e d) del comma 2, ovvero risulti che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della fabbricazione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente. Il Ministero della sanità ha altresì facoltà di disporre il sequestro della specialità medicinale quando sussistano elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del prodotto possa assicurare una efficace tutela della salute pubblica.

6. Le modificazioni delle specialità medicinali non preventivamente autorizzate comportano la revoca dell'autorizzazione; se le modificazioni attengono alle indicazioni apposte sui recipienti e sulle confezioni, nonché sui fogli illustrativi, la revoca è disposta quando è trascorso inutilmente il termine indicato nell'apposita diffida inviata all'interessato.

~~7. Con decreto che dispone la revoca su rinuncia del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale, o che autorizza una modifica di composizione o di confezione o di confezionamento o di stampati, il Ministro della sanità, quando a ciò non ostino motivi di salute pubblica, concede un termine per il ritiro dal commercio della specialità medicinale sottoposta a revoca o modifica.~~

7. Con il decreto che dispone, su rinuncia del titolare, la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale o che dispone una modifica di detta autorizzazione, il Ministero della sanità, quando a ciò non ostino motivi di sanità pubblica, concede un termine per il ritiro dal commercio della specialità medicinale oggetto di revoca o modifica. In caso di modifiche approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, è concesso lo smaltimento delle scorte della specialità medicinale oggetto di modifica, fatta salva diversa determinazione del Ministero della sanità per esigenza di tutela della sanità pubblica.

8. I decreti di sospensione, di revoca o di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i provvedimenti di cui al comma 5 sono pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'emanazione. Gli stessi decreti, ad eccezione di quelli che dispongono la revoca su rinuncia, sono notificati ai titolari delle autorizzazioni.

Art. 15.

Provvedimenti dell'autorità amministrativa in caso di irregolarità nel commercio dei medicinali

I. In caso di vendita di specialità medicinale per la quale l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata ovvero sia stata sospesa o revocata, o di specialità medicinale avente una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, il Ministero della sanità ne dispone l'immediato ritiro dal commercio e può, ove sussista responsabilità anche del produttore, provvedere alla immediata chiusura, parziale o totale, dello stabilimento in cui risulta prodotta la specialità. L'ordine di ritiro dal commercio è facoltativo se la modifica di composizione non appare rilevante sotto il profilo sanitario.

2. Il Ministro della sanità può disporre il sequestro della specialità medicinale quando sussistano elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del prodotto possa assicurare una efficace tutela della salute pubblica. I provvedimenti adottati ai sensi del comma 1 e del presente comma sono pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'adozione.

3. Nelle ipotesi di cui al comma 1, l'autorità amministrativa competente può ordinare la chiusura, per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni, della farmacia presso la quale i farmaci siano stati posti in vendita o detenuti per la vendita.

4. Qualora successivamente si ripetano, almeno due volte, presso la stessa farmacia i fatti previsti dal comma 1, l'autorità amministrativa competente dispone la decadenza dell'esercizio.

Art. 16.

Prescrizioni di carattere generale relative ai medicinali

1. Con decreto del Ministro della sanità possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni della Comunità economica europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative a tutti i medicinali o a particolari gruppi di essi, ivi comprese disposizioni sull'etichettatura e sul confezionamento dei prodotti e sulle modalità di prescrizione e di impiego.

Art. 17.

Pubblicazione delle specialità medicinali autorizzate

1. A cura del Ministero della sanità è pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, l'elenco delle specialità medicinali che risultano autorizzate all'immissione in commercio alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

Art. 18.

Medicinali pronti per l'impiego provenienti dall'estero

1. A meno che non sia diversamente stabilito da convenzioni internazionali, i medicinali pronti per l'impiego provenienti dall'estero non possono essere posti in commercio senza la preventiva autorizzazione del Ministero della sanità rilasciata in conformità alle disposizioni del presente decreto.

~~Art. 19.~~

~~Ritiro dal commercio di un medicinale~~

~~1. Il responsabile dell'immissione sul mercato di un medicinale ha l'obbligo di notificare immediatamente al Ministero della sanità e alle competenti autorità sanitarie degli altri Paesi della Comunità economica europea eventualmente interessati qualsiasi iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospenderne la commercializzazione.~~

Art. 19

Mancata immissione e ritiro dal commercio di un medicinale

1. Qualora un medicinale non venga immesso in commercio nel territorio nazionale entro sessanta giorni dalla data di inizio di efficacia dell'autorizzazione rilasciata dal Ministero della sanità, il responsabile dell'immissione in commercio è tenuto ad avvisare il Ministero della sanità del ritardo della commercializzazione e, successivamente, dell'effettivo inizio della stessa.

2. Il responsabile dell'immissione in commercio ha l'obbligo di notificare immediatamente al Ministero della sanità e alle competenti autorità sanitarie di altri Stati membri eventualmente interessati

qualsiasi iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospendere la commercializzazione. In tale eventualità il Ministero della sanità provvede alla sospensione dell'autorizzazione.

Art. 20

Disposizioni particolari per i medicinali costituiti da vaccini, tossine, sieri e allergeni

1. Sono sottoposti alla disciplina del presente decreto i vaccini, le tossine e sieri, costituiti da:
 - a) agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva;
 - b) agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato di immunità;
 - c) agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva.
2. Sono altresì sottoposti alla disciplina del presente decreto gli allergeni, intendendosi per essi i medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.
3. Ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti indicati ai commi 1 e 2, il produttore deve dimostrare di essere in grado di assicurare in modo riproducibile la conformità della partita, convalidando i processi di fabbricazione utilizzati; la documentazione di convalida deve essere sottoposta al Ministero della sanità, che acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità.
4. Alle ispezioni negli stabilimenti di produzione di medicinali immunologici, disposte ai sensi e con le modalità dell'art. 7, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanità.
5. Prima della loro distribuzione, sono sottoposti a controllo di stato, partita per partita:
 - a) i vaccini vivi;
 - b) i medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione attiva dei bambini o di altri gruppi a rischio;
 - c) i medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione attiva collettiva;
 - d) i medicinali immunologici nuovi o preparati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate, ovvero che presentino carattere innovativo per il produttore.
6. Con decreto del Ministro della sanità, sentiti l'Istituto superiore di sanità ed il Consiglio superiore di sanità, sono dettate prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli previsti dal comma 5, che, effettuati dall'Istituto superiore di sanità, nel rispetto dell'art. 3 della legge 7 agosto 1973, n. 519, e successive modifiche e integrazioni, devono essere completati entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.
7. Con le modalità indicate nel comma 6:
 - a) possono essere sottoposti a controllo di stato, tenuto conto delle direttive della Comunità economica europea, medicinali immunologici diversi da quelli indicati nel comma 5 quando lo richiedano particolari esigenze di tutela della salute pubblica;
 - b) può essere stabilito che, per determinati prodotti, il controllo di stato sia effettuato, anziché su campioni dei medicinali, sulla documentazione relativa ai controlli eseguiti dal produttore;
 - c) possono essere esentati dal controllo di stato medicinali immunologici che offrono sufficienti garanzie di sicurezza e uniformità.
8. Il controllo di stato non è richiesto quando la partita è stata già sottoposta ad analogo controllo da parte dell'autorità sanitaria dello Stato nel quale è avvenuta la produzione, che faccia parte della CEE o con il quale esistano accordi bilaterali.
9. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 5 della direttiva n. 89/342/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministro della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con decreto 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 17 agosto 1989.

Art. 21.

Disposizioni particolari per i radiofarmaci

1. Sono sottoposti alla disciplina del presente decreto i radiofarmaci per uso umano, ad eccezione dei radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata.
2. Ai fini del presente decreto, si intende per:
 - a) radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;
 - b) generatore: 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;
 - c) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della somministrazione;
 - d) precursore: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione.
3. L'autorizzazione prevista dall'art. 8 si applica ai generatori, ai kit, ai radiofarmaci precursori, nonché ai radiofarmaci preparati industrialmente. L'autorizzazione predetta non è richiesta, peraltro, per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, conformemente alle istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in un centro di cura autorizzato e purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio.
4. I radiofarmaci non sono sottoposti al regime dei "prezzi amministrati".
5. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 7 della direttiva n. 89/343/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministro della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con il decreto richiamato dall'art. 20, comma 9.

Art. 22.

Disposizioni particolari per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Fatte salve le disposizioni di cui alla legge 4 maggio 1990, n. 107, i medicinali a base di costituenti del sangue preparati industrialmente sono sottoposti alla disciplina del presente decreto.
2. Non rientrano nel campo di applicazione del presente decreto il sangue intero, il plasma e gli emoplasti di origine umana.
3. Ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, il produttore deve dimostrare che i processi di fabbricazione e di purificazione adottati, opportunamente convalidati, consentano di ottenere costantemente partite omogenee, nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali specifici patogeni suscettibili di essere trasmessi; la documentazione sui processi di fabbricazione e purificazione, unitamente alla documentazione di convalida, deve essere sottoposta al Ministero della Sanità, che acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità.
4. Il Ministero della sanità può stabilire, con decreto, che i produttori di cui al comma 3 forniscano al Ministro della sanità copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dal direttore tecnico dello stabilimento.
5. Con decreto del Ministro della sanità, sentiti l'Istituto superiore di sanità e il Consiglio superiore di sanità, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, allo stato sfuso o già pronti per l'uso, possono essere sottoposti a controllo di stato, con le tariffe di cui all'art. 3, comma secondo, della legge 7 agosto 1973, n. 519, e successive modificazioni e integrazioni; con la stessa procedura sono dettate prescrizioni e modalità per l'effettuazione di tale controllo, che deve essere completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.
6. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 6 della direttiva n. 89/381/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministero della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con il decreto richiamato dall'art. 20, comma 9.

Art. 23.
Sanzioni penali

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione di specialità senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 2, ovvero la prosegua malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da lire diecimilioni a lire centomilioni. Tali pene si applicano anche a chi prosegua l'attività autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza del direttore tecnico o l'accertata inefficienza delle attrezzature essenziali per la produzione e il controllo delle specialità medicinali.
2. Le pene di cui al comma 1 si applicano altresì a chi importa medicinali senza munirsi dell'autorizzazione prevista dal comma 1 dell'art. 6 o non effettua o non fa effettuare i controlli di qualità di cui al comma 2 dello stesso articolo.
3. Chiunque mette in commercio specialità medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata ovvero sia stata sospesa o revocata, o specialità medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata è punito con l'arresto sino a un anno e con l'ammenda da lire duemilioni a lire diecimilioni. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.
4. Il farmacista che abbia messo in vendita o che detenga per vendere specialità medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata, o specialità medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'ammenda da lire ottocentomila a lire duemilioniquattrocentomila e con la sospensione dall'esercizio professionale fino ad un mese. In caso di recidiva specifica, la pena è dell'arresto da due a otto mesi, dell'ammenda di lire unmilione duecentomila a lire quattromilioni e della sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.
5. Le pene di cui ai commi 3, primo periodo, e 4, primo e secondo periodo, si applicano altresì in caso di violazione dei provvedimenti adottati dal Ministero della sanità ai sensi del comma 5 dell'art. 14.

Art. 24.
Sanzioni amministrative

1. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni di cui agli articoli 12, comma 1, e 19, si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire tremilioni a lire diciottomilioni.
2. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di inottemperanza agli obblighi previsti dall'art. 4, comma 5, il direttore tecnico soggiace alla sanzione amministrativa da lire duecentomila a lire unmilione duecentomila. La sanzione è raddoppiata in caso di violazione dell'obbligo di cui alla lettera e) del comma citato.

Art. 25.
Ambito di applicazione del decreto

1. Fatte salve le definizioni dell'art. 1, la disciplina del presente decreto, ad eccezione delle disposizioni dell'art. 4, comma 7, e dall'art. 17, si applica esclusivamente ai medicinali per uso umano.
2. Le disposizioni del presente decreto che si riferiscono alle specialità medicinali si applicano, a partire dal 1° gennaio 1992, anche agli altri farmaci preconfezionati prodotti industrialmente, ad eccezione dei prodotti omeopatici.
3. Le disposizioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio non si applicano ai medicinali industriali destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo, né ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato.

4. Parimenti le disposizioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio non si applicano ai medicinali industriali preparati su richiesta del medico, scritta e non sollecitata, il quale si impegna a utilizzare i prodotti su pazienti propri o della struttura alla quale è preposto, sotto la sua diretta e personale responsabilità.
5. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 4, il produttore è tenuto a comunicare subito al Ministero della sanità le preparazioni effettuate su ordinazione del medico; è fatto divieto al produttore di sollecitare in qualunque modo, anche attraverso informazione scientifica sulle caratteristiche dei medicinali, le richieste del medico.
6. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni del comma 5 il produttore è assoggettato alla sanzione amministrativa fino a cinquanta milioni.
7. Le disposizioni dell'art. 6 e quelle sull'autorizzazione all'immissione in commercio non si applicano, fatto in ogni caso salvo quanto disposto dal testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenze, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, ai quantitativi di medicinali destinati a un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni:
- a) che vengano personalmente portati dal viaggiatore al momento dell'ingresso nel territorio nazionale;
 - b) o che vengano spediti su richiesta del medico curante, secondo modalità da stabilirsi con decreto del Ministro della sanità.
8. Il Ministero della sanità può vietare la utilizzazione di medicinali, anche preparati in farmacia, ritenuti pericolosi per la salute pubblica.

Art. 26.

Disposizioni transitorie e finali

1. E' confermata, fino al 31 maggio 1995, l'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali registrate anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto.
2. Per il rinnovo delle autorizzazioni delle specialità medicinali di cui al comma 1 si procede ai sensi dell'art.11.
3. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto esercitano l'attività di direttore tecnico di officine di produzione di specialità medicinali, autorizzate ai sensi degli articoli 161 e 180 del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, possono continuare l'attività medesima anche in mancanza dei requisiti previsti dai commi 2, 3 e 4 dell'art. 4.
4. Fino al 31 dicembre 1993 possono essere mantenuti in commercio i galenici officinali per uso umano regolarmente prodotti da officine autorizzate ai sensi dell'art. 144 del testo unico delle leggi sanitarie. Per gli stessi farmaci, le domande di autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio ai sensi del presente decreto possono essere inoltrate a partire dall'entrata in vigore di quest'ultimo.
5. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto cessano di avere applicazione nei confronti dei farmaci per uso umano:
- a) le disposizioni contenute nelle sezioni V e VI del capo V del titolo I I del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni, ad eccezione degli articoli da 170 a 173 e degli articoli 186 e 188;
 - b) le disposizioni contenute nel regolamento approvato con regio decreto 3 marzo 1927, n. 478, ad eccezione degli articoli 10 e 11 e della disciplina sull'etichettatura delle specialità medicinali, la quale continuerà ad essere applicata fino all'entrata in vigore delle disposizioni che potranno essere emanate dal Ministero della sanità ai sensi dell'art. 16 del presente decreto.
6. E' abrogato il comma 11 dell'art. 19 della legge 11 marzo 1988. n. 67.

Art. 27.

Entrata in vigore

1. Il presente decreto entra in vigore il primo giorno del quarto mese successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana. Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

NOTE

Allegato I

(articolo 12-bis)

MODIFICHE SECONDARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

1. *Modifica del contenuto dell'autorizzazione alla produzione.*

Condizioni da soddisfare: allegare l'autorizzazione alla produzione (il richiedente deve essere il titolare dell'autorizzazione).

2. *Cambiamento di denominazione del medicinale.*

Condizioni da soddisfare: deve essere evitata ogni confusione con le denominazioni di altri medicinali esistenti: se si tratta di una denominazione comune, il cambiamento deve avvenire nel seguente ordine: dalla denominazione comune a quella di fantasia o alla DCI.

3. *Cambiamento di nome o di ragione sociale o denominazione sociale o indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.*

Condizioni da soddisfare: il titolare dell'autorizzazione deve essere lo stesso soggetto o la stessa società.

4. *Sostituzione di un eccipiente con un altro equivalente (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica).*

Condizioni da soddisfare: identità delle caratteristiche funzionali, nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione per le forme solide.

5. *Eliminazione di un colorante o sostituzione di un colorante con un altro.*

Condizioni da soddisfare: il colorante proposto deve essere conforme al decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209.

6. *Aggiunta, eliminazione o sostituzione di un aroma.*

Condizioni da soddisfare: l'aroma proposto deve essere conforme a quanto previsto dal decreto legislativo 25 gennaio 1992, n. 107.

7. *Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o dell'involucro delle capsule.*

Condizioni da soddisfare: nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione.

8. *Modifica della composizione qualitativa del materiale del condizionamento primario.*

Condizioni da soddisfare: il materiale proposto per i contenitori deve essere perlomeno equivalente al materiale approvato per quanto riguarda le proprietà pertinenti e il cambiamento non deve riguardare i prodotti sterili.

9. *Eliminazione di un'indicazione.*

Condizioni da soddisfare: la sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha destato preoccupazione dal punto di vista della farmacovigilanza della sicurezza preclinica o delle caratteristiche qualitative. L'operazione deve essere giustificata.

10. *Eliminazione di una via di somministrazione.*

Condizioni da soddisfare: la sicurezza dell'uso prolungato del medicinale non ha destato preoccupazione dal punto di vista della farmacovigilanza, della sicurezza o delle caratteristiche qualitative.

11. *Cambiamento del produttore della sostanza attiva.*

Condizioni da soddisfare: le specifiche, le procedure di sintesi e di controllo della qualità devono essere identiche a quelle già approvate, altrimenti occorre iniziare un certificato dalla Farmacopea europea che attesti l'idoneità della nuova sostanza attiva.

12. *Modifica secondaria del processo di fabbricazione delle sostanze attive.*

Condizioni da soddisfare: le specifiche non devono subire effetti negativi; non si devono verificare cambiamenti delle proprietà fisiche, nuove impurità o cambiamenti del livello delle impurità che richiedano ulteriori studi sulla sicurezza.

13. Dimensioni del lotto della sostanza attiva.

Condizioni da soddisfare: i dati relativi ai lotti devono indicare che il cambiamento non influenza l'idoneità della produzione né le proprietà fisiche.

14. Modifica delle specialità relative alla sostanza attiva.

Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove o nuovi limiti.

15. Modifica secondaria della produzione del medicinale.

Condizioni da soddisfare: le specifiche relative al medicinale non devono subire effetti negativi; il nuovo processo deve dare origine ad un prodotto identico per quanto attiene alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia.

16. Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito.

Condizioni da soddisfare: la modifica non deve influenzare l'idoneità della produzione.

17. Modifica delle specifiche relative al medicinale.

Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.

18. Sintesi o recupero di eccipienti non facenti parte della Farmacopea, ma descritti nella documentazione originale.

Condizioni da soddisfare: le specifiche non devono subire effetti negativi, non si devono verificare nuove impurità o cambiamenti nel livello delle impurità che richiedano ulteriori studi in materia di sicurezza, non devono risultare cambiamenti nelle proprietà fisico-chimiche.

19. Modifica delle specifiche relative agli eccipienti contenuti in un medicinale (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica).

Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.

20. Prolungamento della durata di validità del prodotto prevista al momento dell'autorizzazione.

Condizioni da soddisfare: devono essere stati realizzati studi di stabilità da allegare al protocollo approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordate sono ancora soddisfatte; la durata di validità non deve superare i cinque anni.

21. Modifica della durata di validità dopo l'apertura della confezione.

Condizioni da soddisfare: gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata sono ancora rispettate.

22. Modifica della durata di validità dopo la ricostituzione.

Condizioni da soddisfare: gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata del prodotto ricostituito sono ancora rispettate.

23. Cambiamento delle condizioni di conservazione.

Condizioni da soddisfare: devono essere stati realizzati studi di stabilità da allegare al protocollo approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato; gli studi devono indicare che le specifiche relative alla durata di validità concordata siano ancora rispettate.

24. Cambiamento delle procedure di prova relative alla sostanza attiva.

Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che le nuove procedure di prova sono perlomeno equivalenti alle precedenti.

25. Cambiamento delle procedure di prova dei medicinali.

Condizioni da soddisfare: le specifiche relative al medicinale non devono subire effetti negativi; i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

26. Modifiche legate ai supplementi aggiunti alla Farmacopea, (se negli incartamenti si fa riferimento all'edizione "attuale" della Farmacopea; non occorre alcuna notifica, purché la modifica sia apportata entro sei mesi dall'adozione della monografia).

Condizioni da soddisfare: la modifica deve essere apportata al solo fine di attuare nuove disposizioni previste dal supplemento.

27. Cambiamento delle procedure di prova relative agli eccipienti non inseriti nella Farmacopea.

Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

28. Cambiamento delle procedure di prova relative al condizionamento primario.

Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è perlomeno equivalente alla precedente.

29. Cambiamento delle procedure di prova relative ai dispositivi di somministrazione.

Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è almeno equivalente alla precedente.

30. Modifica della forma del contenitore.

Condizioni da soddisfare: il prodotto non deve subire nel contenitore modifiche di qualità e di stabilità, non si devono verificare cambiamenti nelle interazioni contenitore prodotto.

31. Modifica delle impressioni, delle punzonature o di altri contrassegni (eccetto le incisioni) apposti sulle compresse o delle impressioni sulle capsule.

Condizioni da soddisfare: i nuovi contrassegni non devono generare confusione con altre compresse o capsule.

32. Cambiamento di dimensione delle compresse, delle capsule, della supposte e dei pessari (ovuli) in assenza di modifiche della composizione quantitativa e della massa media.

Condizioni da soddisfare: non si deve verificare alcun cambiamento delle modalità di dissoluzione.

Art. 2

1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo al Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità, di seguito denominato "Dipartimento".

2. Il Dipartimento, conformemente alle modalità eventualmente concordate a livello comunitario e definite dall'EMA:

a) raccoglie e valuta scientificamente informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medicinali stessi;

b) raccoglie informazioni sull'uso improprio dei medicinali, nonché sul grave abuso degli stessi;

c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche sull'utilizzazione dei medicinali, sull'epidemiologia, sulla farmacovigilanza attiva e sull'interpretazione dei dati ottenuti e predispone i registri della popolazione per la farmacoepidemiologia;

d) adotta, coadiuvato dalle regioni, provvedimenti atti a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

e) provvede, al più presto e comunque entro quindici giorni dalla ricezione, a che le notifiche relative a reazioni avverse gravi pervenute al Dipartimento siano portate a conoscenza dell'EMA e del responsabile dell'immissione in commercio del medicinale coinvolto;

f) mantiene i necessari rapporti con l'EMA, con i centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri, con gli organismi internazionali e con le regioni;

g) provvede, in collaborazione con la Commissione unica del farmaco e il Consiglio superiore di sanità, alla predisposizione della relazione annuale al Parlamento del Ministero della sanità sulla farmacovigilanza;

h) fornisce all'EMA ed ai centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri informazioni sulle modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della sanità pubblica. In caso di sospensione, determinata da motivi di urgenza, l'informazione all'EMA è data, al più tardi, entro il primo giorno feriale successivo al provvedimento.

3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con il Dipartimento nell'attività di farmacovigilanza fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono al Dipartimento ai sensi dell'articolo 4. Le regioni, inoltre, provvedono nell'ambito delle loro competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza.

4. Il Dipartimento organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche per esaminare con le regioni le modalità ottimali per l'attuazione della collaborazione nel settore della farmacovigilanza.

5. Ai fini del presente decreto si intende per:

a) *effetto collaterale negativo o reazione avversa*: una reazione nociva e non voluta che si verifica alle dosi di medicinale normalmente somministrate all'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di un'affezione, o per modificare una funzione fisiologica;

b) *grave effetto collaterale negativo o reazione avversa grave*: una reazione avversa ad esito letale, o una reazione avversa che minaccia la sopravvivenza, o che crea invalidità, incapacità o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale;

c) *effetto collaterale inatteso o reazione inattesa*: una reazione la cui natura o gravità non è indicata o non corrisponde a quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto;

d) *grave e inatteso effetto collaterale o reazione grave ed inattesa*: una reazione grave e inattesa.

Art. 3

1. Ogni impresa titolare di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un responsabile del servizio di farmacovigilanza, laureato in medicina e chirurgia, in farmacia, o in chimica e tecnologia farmaceutiche, o in biologia o in chimica.

2. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza deve essere persona distinta dal responsabile del servizio scientifico previsto dall'articolo 14 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, ma deve essere posto, tuttavia, in condizione di usufruire di tutti i dati di tale servizio. Le competenze del responsabile si estendono a tutti i medicinali della cui autorizzazione all'immissione in commercio è titolare l'impresa da cui egli dipende, anche se commercializzati da altre imprese.

3. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza assicura:

a) l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale della società ed agli informatori medico scientifici, siano raccolte e ordinate in un unico luogo;

b) l'elaborazione per le autorità competenti dei rapporti di cui al comma 4, secondo le modalità stabilite dal Ministero della sanità, che tiene a tal fine conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;

c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente, ad ogni richiesta delle autorità competenti, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite del medicinale interessato.

4. Il responsabile dell'immissione in commercio di un medicinale è tenuto a registrare tutti i casi di presunte reazioni avverse gravi segnalate dal personale sanitario e a notificarli, entro tre giorni per quelle gravi ed entro sei giorni per le altre, alle unità sanitarie locali competenti per territorio, per l'ulteriore inoltro al Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. Egli deve, inoltre, tenere un rapporto dettagliato di tutti gli altri casi di presunte reazioni avverse, comunicatigli dal personale sanitario. Fatte salve altre eventuali condizioni stabilite per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tali rapporti vanno presentati alle autorità competenti, immediatamente su richiesta delle stesse o, in mancanza di richiesta, ogni sei mesi, durante i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione, e una volta l'anno nei tre anni successivi. In seguito i rapporti sono inviati ad intervalli di cinque anni unitamente alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione.

5. Nell'ipotesi prevista dall'articolo 7, comma 5, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, gli obblighi e gli adempimenti previsti dal presente articolo si estendono al titolare dell'impresa che

provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale e al responsabile del servizio di farmacovigilanza posto alle dipendenze della medesima impresa.

Art. 4

- 1. I medici sono tenuti a segnalare ogni presunta reazione avversa, della quale vengano a conoscenza nell'esercizio dell'attività professionale. Detto obbligo si applica anche ai medicinali oggetto di sperimentazione clinica.*
- 2. Relativamente ai medicinali non soggetti a prescrizione medica, alla segnalazione delle reazioni avverse di cui al comma 1 è tenuto anche il farmacista che ne venga direttamente a conoscenza.*
- 3. Le segnalazioni di cui ai commi 1 e 2 devono essere trasmesse, dai sanitari operanti nel territorio all'unità sanitaria locale competente e dai sanitari operanti in strutture ospedaliere pubbliche e private alla direzione sanitaria della struttura stessa, entro tre giorni nel caso di reazioni avverse gravi ed entro sei giorni negli altri casi.*
- 4. Le unità sanitarie locali e le direzioni sanitarie di cui al comma 3 devono trasmettere al Dipartimento, informando anche la Regione di appartenenza e il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale, le segnalazioni di cui al presente articolo e quelle di cui all'articolo 3, comma 4; devono essere trasmesse sollecitamente e comunque, entro tre giorni, le segnalazioni ricevute di reazioni avverse gravi ed entro cinque giorni, le altre segnalazioni.*
- 5. Eventuali ulteriori modalità di informazione sono stabilite dal Ministero della sanità.*

Art.5

- 1. Per l'esame di domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, da ultimo modificato dal presente decreto, sono dovute al Ministero della sanità tariffe di importo pari a un quinto degli importi stabiliti dall'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, e successivi aggiornamenti, calcolate al tasso ufficiale di cambio dell'ECU del giorno del versamento; l'attestazione del versamento deve essere allegata alla domanda.*
- 2. Sono confermate le tariffe vigenti dovute al Ministero della sanità per l'esame di domande relative a medicinali diverse da quelle previste al comma 1; dette tariffe sono aggiornate nel mese di gennaio di ogni anno sulla base delle variazioni dell'indice I STAT sul costo della vita.*
- 3. Le somme derivanti dalle tariffe di cui al comma 1 vengono acquisite al capo XX - capitolo 3629 - dello stato di previsione dell'Entrata e assoggettate allo stesso regime delle tariffe di cui all'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407.*

Art. 6

- 1. Ai fini di quanto previsto dall'articolo 28, comma 1, della legge 6 febbraio 1996, n. 52, per la razionalizzazione dei lavori della Commissione unica del farmaco, il Ministro della sanità con proprio decreto, articola la commissione medesima in sottocommissioni, fermo restando il numero complessivo dei componenti.*
- 2. Nei limiti degli stanziamenti di bilancio i componenti e gli esperti della Commissione unica del farmaco possono essere convocati dal Presidente della commissione stessa anche indipendentemente dalle riunioni della commissione o delle sottocommissioni.*
- 3. I componenti e gli esperti della Commissione unica del farmaco sono tenuti al rispetto ed alla riservatezza. Nell'ambito della loro attività è consentito l'esame della documentazione anche al di fuori della sede del Ministero della sanità e dell'EMA.*
- 4. Con decreto del Ministro della sanità viene compilato e periodicamente aggiornato l'elenco degli esperti da segnalare all'EMA ai sensi dall'articolo 53, paragrafo 2, del Regolamento n. 2309/CEE e quella degli esperti della Commissione unica del farmaco che devono essere in possesso degli stessi requisiti previsti per gli esperti dell'EMA.*

Art. 7

- 1. Il Dipartimento, nell'ambito delle risorse disponibili, può avvalersi, anche delle Università, degli Enti di ricerca e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, attraverso apposite convenzioni.*

Art. 8

1. In attuazione del disposto dell'articolo 53 del Regolamento (CEE) n.2309/93, il Ministero della sanità stipula contratti di collaborazione con l'EMA per la valutazione di medicinali soggetti a procedura di autorizzazione comunitaria.
2. Le somme erogate dall'EMA a favore del Ministero della sanità - Dipartimento della prevenzione e dei farmaci - relative alle prestazioni previste dai contratti di cui al comma 1, affluiscono al capo XX - capitolo 3629 - dello stato di previsione dell'Entrata.
3. Gli importi di cui al comma 2 sono riassegnati ad apposito capitolo sotto la Rubrica 3 dello stato di previsione del Ministero della sanità. Il relativo stanziamento di bilancio è utilizzato per far fronte alle spese di missione in Italia ed all'estero degli esperti italiani e stranieri che operano nel quadro delle attività previste nei contratti di cui al comma 1, nonché ai compensi per prestazioni professionali rese sulla base di specifici accordi.
4. Il Ministro del tesoro è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

Art. 9

1. All'articolo 7, comma 5, del decreto legislativo 30 dicembre, 1992, n. 541, le parole: "Fino al recepimento delle disposizioni della Comunità economica europea che specificano i compiti di farmacovigilanza delle imprese farmaceutiche," sono soppresse.

Art. 10

1. Per le specialità medicinali già autorizzate alla data di entrata in vigore del presente decreto, l'obbligo di stabilimento nel territorio comunitario del responsabile dell'immissione in commercio, previsto dall'articolo 8, comma 2, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, come modificato da ultimo dal presente decreto, si applica a decorrere dal rinnovo dell'autorizzazione attualmente in vigore.

Art. 11

1. Il responsabile dell'immissione in commercio di specialità medicinali ed il responsabile del servizio di farmacovigilanza che violano gli obblighi di cui all'articolo 3, commi 1 e 3, sono assoggettati, salvo che il fatto costituisca reato, alla sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire trenta milioni a lire centottanta milioni.
2. Il responsabile dell'immissione in commercio di specialità medicinali che viola l'obbligo di cui all'articolo 3, comma 4, nonché i medici, i farmacisti, i sanitari ed i legali rappresentanti delle aziende sanitarie locali e delle direzioni sanitarie che violano l'obbligo di segnalazione delle reazioni avverse di cui all'articolo 4, sono puniti con l'ammenda da lire un milione a lire dieci milioni e con l'arresto fino a sei mesi.

NOTE

AVVERTENZA:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto ai sensi dell'art. 10, comma 3, del testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Note alle premesse.

- L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non può essere delegato al Governo se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

- L'art. 87 della Costituzione conferisce vari poteri al Presidente della Repubblica, fra cui quello di promulgare le leggi ed emanare i decreti aventi valore di legge e i regolamenti.

- La direttiva n. 65/65/CEE adottata dal Consiglio della Comunità economica europea il 26 gennaio 1965, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. 22 del 9 febbraio 1965, riguarda il ravvicinamento delle disposizioni legislative regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

- La direttiva n. 75/319/CEE, adottata dal Consiglio della Comunità economica europea il 20 maggio 1975, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L147 del 9 giugno 1975 e la direttiva n. 87/21/CEE, adottata dal Consiglio delle Comunità europee il 22 dicembre 1986, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 15 del 17 gennaio 1987, recano modifiche ed integrazioni della citata direttiva n. 65/65/CEE.

- La direttiva n. 83/570/CEE, adottata dal Consiglio delle Comunità europee il 26 ottobre 1983, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 332 del 28 novembre 1983, e la direttiva n. 89/341/CEE, adottata dal Consiglio il 3 maggio 1989, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 142 del 25 maggio 1989, contengono disposizioni che modificano le già citate direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE, nonché la direttiva n. 75/318/CEE, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali.

- Le direttive n. 89/342/CEE e n. 89/343/CEE, adottate dal Consiglio delle Comunità europee il 3 maggio 1989, pubblicate nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 142 del 25 maggio 1989, estendono il campo di applicazione delle direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE e prevedono norme aggiuntive, rispettivamente, per i medicinali immunologici costituiti da vaccini, tossine, sieri o allergeni e per i radiofarmaci; analogamente, la direttiva n. 89/381/CEE, adottata dal Consiglio il 14 giugno 1989, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee n. L 181 del 28 giugno 1989, estende il campo di applicazione delle direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE e fissa disposizioni speciali per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani.

Note all'art. 9:

- L'art. 9 della direttiva del Consiglio delle Comunità europee n. 75/319/CEE e successive modificazioni prevede una particolare procedura diretta a far sì che chi abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale in uno Stato membro possa più facilmente ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio dello stesso prodotto in altri due o più Stati membri.

- La legge 7 agosto 1973, n. 519, con la quale sono state apportate modifiche ai compiti, all'ordinamento ed alle strutture dell'Istituto superiore di sanità stabilisce, fra l'altro, che il predetto Istituto "esegue, nei casi previsti dalla legge, controlli di Stato e controlli analitici" (art. 1, lettera b).

Note all'art. 20:

- L'art. 3 della legge 7 agosto 1973, n. 519, già richiamata nelle note all'art. 9, stabilisce quanto segue: "Art. 3 (Servizi a pagamento). - Nei casi in cui non vi sia tenuto per legge, l'Istituto, previa autorizzazione del Ministro della sanità, può rendere a pagamento ad organizzazioni pubbliche estere ed internazionali e ad amministrazioni pubbliche nazionali servizi inerenti alle proprie funzioni. Le tariffe dei servizi comunque resi dall'Istituto sono fissate nella tabella A annessa alla presente legge.

Per i servizi non previsti nella tabella A e per la modificazione della tabella stessa si provvede con decreto del Presidente della Repubblica da emanarsi su proposta del Ministro per la sanità di concerto con quello per il tesoro.

I provvedimenti derivanti dall'applicazione del presente articolo sono versati direttamente e definitivamente presso le sezioni di tesoreria provinciale dello Stato a favore dell'erario".

- L'art. 5 della direttiva n. 89/342/CEE - già richiamata nelle note alle premesse - stabilisce la procedura da seguire per apportare ai requisiti in materia di sperimentazione delle specialità medicinali figuranti nell'allegato della direttiva n. 75/318/CEE modifiche che tengano conto dell'estensione del campo di applicazione delle direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE ai medicinali immunologici.

- Il D.M. 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 17 agosto 1989, reca: "Istruzioni sulla utilizzazione delle procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, nonché sulle documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione, anche secondo la procedura nazionale".

Nota all'art. 21:

- L'art. 7 della direttiva n. 89/343/CEE - già richiamata nelle note alle premesse - stabilisce la procedura da seguire per apportare ai requisiti in materia di sperimentazione delle specialità medicinali figuranti nell'allegato della direttiva n. 75/318/CEE modifiche che tengono conto dell'estensione del campo di applicazione delle direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE ai radiofarmaci.

Nota all'art. 22:

- La legge 4 maggio 1990, n. 107, reca disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati.

- Sull'art. 3 della legge 7 agosto 1973, n. 519, si veda la nota all'art. 20.

- L'art. 6 della direttiva n. 89/381/CEE - già richiamata nelle note alle premesse - stabilisce la procedura da seguire per apportare ai requisiti in materia di sperimentazione delle specialità medicinali figuranti nell'allegato della direttiva n. 75/318/CEE modifiche che tengono conto dell'estensione del campo di applicazione delle direttive n. 65/65/CEE e n. 75/319/CEE ai medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani.

Note all'art. 26:

- Gli articoli 161 e 180 del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con R.D. 27 luglio 1934, n. 1265, disciplinano, rispettivamente, l'autorizzazione alla produzione, a scopo di vendita, di una "specialità medicinale" e di "vaccini, virus, tossine e ogni altro prodotto simile" determinato con decreto del Ministro per l'Interno (oggi Ministro della sanità).

- L'art. 144 dello stesso testo unico disciplina l'autorizzazione alla "apertura di nuove officine di prodotti chimici usati in medicina e di preparati galenici".

- Le sezioni V e VI del capo V del titolo I I del già citato testo unico delle leggi sanitarie recano, rispettivamente, le seguenti intitolazioni: "Della produzione e del commercio delle specialità medicinali" e "Della fabbricazione e vendita e dell'impiego dei sieri, vaccini e prodotti assimilati e della preparazione degli autovaccini".

- Gli articoli da 170 a 173 e gli articoli 186 e 188 del richiamato testo unico sono, attualmente, così formulati:

"Art. 170. - Il medico o il veterinario che ricevano, per sé o per altri, denaro o altra utilità ovvero ne accettino la promessa, allo scopo di agevolare, con prescrizioni mediche o in qualsiasi altro modo, la diffusione di specialità medicinali o di ogni altro prodotto a uso farmaceutico, sono puniti con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda da lire quattrocentomila a un milione.

La pena è sempre dell'arresto nel caso di recidiva.

Se il fatto violi pure altre disposizioni di legge, si applicano le relative sanzioni secondo le norme sul concorso dei reati.

La condanna all'arresto importa la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo di tempo pari alla durata della pena inflitta.

Art. 171 - Il farmacista che riceva per sé o per altri denaro o altra utilità ovvero ne accetti la promessa, allo scopo di agevolare in qualsiasi modo la diffusione di specialità medicinali o dei prodotti indicati nell'articolo precedente, a danno di altri prodotti o specialità dei quali abbia pure accettata la vendita, è punito con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda da lire quattrocentomila a un milione.

La pena è sempre dell'arresto nel caso di recidiva.

Se il fatto violi altre disposizioni di legge, si applicano anche le relative sanzioni secondo le norme sul concorso dei reati.

La condanna all'arresto importa la sospensione dall'esercizio della professione per un tempo pari alla durata della pena inflitta.

Indipendentemente dall'esercizio dell'azione penale il prefetto può, con decreto, ordinare la chiusura della farmacia per un periodo da uno a tre mesi, e in caso di recidiva pronunciare la decadenza dall'esercizio della farmacia.

Art. 172. - Le pene stabilite negli articoli 170 e 171, primo e secondo comma, si applicano anche a carico di chiunque dà o promette al sanitario o al farmacista denaro o altra utilità.

Se il fatto sia commesso dai produttori o dai commercianti delle specialità e dei prodotti indicati nei detti articoli, il Ministro per l'Interno, indipendentemente dall'esercizio dell'azione penale, può

ordinare, con decreto, la chiusura dell'officina di produzione e del locale ove viene esercitato il commercio per un periodo da uno a tre mesi e, in caso di recidiva, ne può disporre la chiusura definitiva. Il Ministro può inoltre, revocare la registrazione delle specialità medicinali o l'autorizzazione a preparare o importare per la vendita ogni altro prodotto ad uso farmaceutico.

Art. 173. - E' vietato il commercio, sotto qualsiasi forma, dei campioni medicinali.

Il contravventore è punito con l'ammenda da lire centomila a quattrocentomila".

"Art. 186. - La preparazione degli autovaccini deve essere effettuata esclusivamente presso istituti, ospedali, laboratori di vigilanza igienica, che abbiano ottenuta l'autorizzazione del Ministero dell'interno a seguito di domanda del dirigente l'istituto, l'ospedale o il laboratorio e previa ispezione tecnica a spese dell'interessato".

"Art. 188. - Il contravventore alle disposizioni della presente sezione è punito con l'ammenda da lire duecentomila a seicentomila e, in caso di recidiva con l'arresto da uno a tre mesi e con l'ammenda da lire quattrocentomila a unmilione duecentomila.

Se la trasgressione è commessa da persona autorizzata a vendere al pubblico prodotti medicinali, alle suddette pene è aggiunta la sospensione dall'esercizio della professione da tre mesi ad un anno.

Il prefetto, indipendentemente dall'azione penale, può ordinare il sequestro dei prodotti non autorizzati o dei quali sia stata revocata l'autorizzazione ovunque essi si trovino e la chiusura dell'officina o del locale nei quali tali prodotti siano stati fabbricati o smerciati.

Il provvedimento del prefetto è definitivo".

- Il regolamento approvato con R.D. 3 marzo 1927, n. 478, contiene norme per la produzione e il commercio di specialità medicinali. Gli articoli 10 e 11 di tale regolamento sono così formulati:

"Art. 10.- I prodotti terapeutici, semplici o composti, preparati dal farmacista a dose o forma di medicamento nella propria farmacia per la vendita diretta al pubblico nella farmacia stessa non sono specialità medicinali agli effetti del R.D.L. 7 agosto 1925, n. 1732, ma vengono considerati come specialità qualora siano confezionati come al n. 1 del precedente art. 9, o sia ad essi assegnato un nome speciale che costituisca marchio di fabbrica, ovvero di essi venga fatta pubblicità in qualsiasi modo e sotto qualsiasi forma.

Art. 11. - I prodotti terapeutici semplici e quelli composti, preparati secondo le formule prescritte dalla Farmacopea ufficiale, non possono essere messi in commercio con nome diverso da quello indicato nella Farmacopea ufficiale o come specialità medicinali a meno che abbiano le caratteristiche di cui all'art. 9".

- Il comma 11 dell'art. 19 della legge 11 marzo 1988, n. 67, ora abrogato, prevedeva la decadenza della registrazione dei farmaci che non fossero immessi in commercio entro i diciotto mesi successivi alla emanazione del provvedimento di autorizzazione.