

## DECRETO LEGISLATIVO 18 febbraio 1997, n. 44

Attuazione direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali.

Vigente al: 10-3-1998

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 6 febbraio 1996, n. 52, ed in particolare gli articoli 1 e 34 e l'allegato A;

Vista la direttiva 93/39/CEE, del Consiglio del 14 giugno 1993, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541;

Visto il regolamento (CEE) n. 2309/93, del Consiglio del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 14 febbraio 1997;

Sulla proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro della sanità, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia e del tesoro;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1

1. Al decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, come modificato dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) all'articolo 7:

1) dopo il comma 3, e' inserito il seguente:

"3 bis. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo il Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza - puo' avvalersi del personale dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, nonche' delle unita' sanitarie locali, secondo le professionalita' occorrenti.";

2) il comma 5 e' sostituito dal seguente:

"5. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al presente articolo e' dovuto un compenso, comprensivo dell'indennita' 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.";

b) all'articolo 8:

1) il comma 1 e' sostituito dal seguente:

"1. Nessuna specialita' medicinale puo' 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) al comma 2, alinea, tra le parole: "in commercio" e la parola: "deve", sono inserite le seguenti:

", che deve essere stabilito nel territorio comunitario,";

3) al comma 2, lettera e), sono aggiunte, in fine, le seguenti parole:

"; 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.";

4) al comma 3, la lettera f) e' sostituita dalla seguente:

"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.";

5) al comma 4:

a) le parole: "I documenti previsti ai numeri 2 e 3" sono sostituite dalle seguenti: "I documenti previsti alle lettere b) e c)";

b) e' aggiunto, in fine, il seguente periodo: "Ciascuno dei documenti previsti al comma 3, lettera c), deve comprendere la relazione di un esperto redatta e presentata in conformita' di quanto previsto da disposizioni comunitarie";

6) al comma 5, viene aggiunto, in fine, il seguente periodo: "Senza pregiudizio della normativa relativa alla tutela della proprieta' 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 specialita' 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.";

7) al comma 9 sono eliminate le parole: "o descritti nella letteratura scientifica presa a riferimento.";

c) l'articolo 9 e' sostituito dal seguente:

"Art. 9

Procedura per il rilascio dell'autorizzazione.

1. Fatto salvo quanto previsto dagli articoli 9-bis e 12-bis, il Ministero della sanita' 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 sanita' 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 sanita':

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

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

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

d) acquisisce il parere della Commissione unica del farmaco, la quale e' tenuta, inoltre, a redigere, in conformita' 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 e' aggiornata, su richiesta del competente Dipartimento del Ministero della sanita', dalla Commissione unica del farmaco ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualita', 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, nonche' i riassunti delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 8, comma 3, lettera d).

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

d) dopo l'articolo 9 e' inserito il seguente articolo:

"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 sanita' decide sulla domanda nel rispetto della procedura e dei termini previsti dalla normativa comunitaria.

2. Il Ministero della sanita', quando, nel corso dell'istruttoria di una domanda di autorizzazione presentata successivamente al 31 dicembre 1997 ai sensi dell'articolo 8, comma 2, e' 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'autorita' 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 sanita' 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 sanita' 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 e' facoltativa.";

e) all'articolo 11:

1) il comma 2 e' sostituito dal seguente:

"2. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione, il titolare deve presentare domanda al Ministero della sanita', non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, allegando l'elenco di tutte le modifiche dell'autorizzazione originale autorizzate dal Ministero della sanita' o, comunque, approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, nonche' 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 puo' avere luogo il rinnovo. Ai fini della valutazione della domanda, il Ministero della sanita' tiene conto, in particolare, dei dati di farmacovigilanza.";

2) il comma 4 e' sostituito dal seguente:

"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 sanita', o

approvate ai sensi dell'articolo 12 bis, comma 4.";

f) dopo l'articolo 12 sono inseriti i seguenti articoli:

"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 sanita', elencate nell'allegato I, si applicano le disposizioni del presente articolo.

2. Per apportare una modifica secondaria il richiedente e' tenuto ad inviare al Ministero della sanita' 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 piu' 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 sanita' che da' atto della regolarita' 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 e' tenuto a trasmettere al Ministero della sanita' 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 sanita' 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 sanita' 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 sanita' 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 notifici 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 sanita' obiezioni entro le ventiquattro ore lavorative successive.";

g) all'articolo 14:

1) al comma 2, lettera e), sono aggiunte, in fine, le seguenti parole:

"tenendo conto della necessita' di adottare metodi scientifici generalmente accettati.";

2) il comma 7 e' sostituito dal seguente:

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

h) l'articolo 19 e' sostituito dal seguente:

"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 sanita', il responsabile dell'immissione in commercio e' tenuto ad avvisare il Ministero della sanita' 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 sanita' e alle competenti autorita' sanitarie di altri Stati membri eventualmente interessati qualsiasi iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospendere la commercializzazione. In tale eventualita', il Ministero della sanita' provvede alla sospensione dell'autorizzazione.".

2. Al decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, modificato da ultimo dal comma 1, e' aggiunto il seguente allegato:

"Allegato I

(articolo 12-bis)

MODIFICHE SECONDARIE 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 societa'.

4. Sostituzione di un eccipiente con un altro equivalente (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica). Condizioni da soddisfare: identita' delle caratteristiche funzionali, nessun cambiamento delle modalita' 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 modalita' 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 preclinica 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 inviare un certificato della 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 specifiche 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 validita' concordata sono ancora rispettate.

22. Modifica della durata di validita' dopo la ricostituzione.

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

23. Cambiamento delle condizioni di conservazione.

Condizioni da soddisfare: devono essere stati realizzati studi di stabilita' 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 validita' 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 e' 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 e' 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 e' 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 e' almeno equivalente alla precedente.

30. Modifica della forma del contenitore.

Condizioni da soddisfare: il prodotto non deve subire nel contenitore modifiche di qualita' e di stabilita', 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, delle 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 modalita' 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 sanita', di seguito denominato "Dipartimento".

2. Il Dipartimento, conformemente alle modalita' 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, nonche' sul grave abuso degli stessi;

c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanita', 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 piu' 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 sanita', alla predisposizione della relazione annuale al Parlamento del Ministero della sanita' 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 sanita' pubblica. In caso di sospensione, determinata da motivi di urgenza, l'informazione all'EMA e' data, al piu' tardi, entro il primo giorno feriale successivo al provvedimento.

3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con il Dipartimento nell'attivita' 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 sanita', riunioni periodiche per esaminare con le regioni le modalita' 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 invalidita', incapacita' o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale;

c) effetto collaterale inatteso o reazione inattesa: una reazione la cui natura o gravita' non e' 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 e' 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 societa' ed agli informatori medico scientifici, siano raccolte e ordinate in un unico luogo;

b) l'elaborazione per le autorita' competenti dei rapporti di cui al comma 4, secondo le modalita' stabilite dal Ministero della sanita', 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 autorita' 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 e' tenuto a registrare tutti i casi di presunte reazioni avverse gravi segnalate dal personale sanitario *((e a notificarli, entro tre giorni per quelle gravi e inattese ed entro sei giorni per le altre,))* alle unita' sanitarie locali competenti per territorio, per l'ulteriore inoltro al Ministero della sanita' - 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 autorita' 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'attivita' 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 e' 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'unita' 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 unita' 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 modalita' di informazione sono stabilite dal Ministero della sanita'.

#### 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 sanita' 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 sanita' 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 ISTAT 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 sanita', 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 attivita' e' consentito l'esame della documentazione anche al di fuori della sede del Ministero della sanita' e dell'EMA.

4. Con decreto del Ministro della sanita' viene compilato e periodicamente aggiornato l'elenco degli esperti da segnalare all'EMA ai sensi dell'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, puo' avvalersi, anche delle Universita', 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 sanita' 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 sanita' - 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 sanita'. Il relativo stanziamento di bilancio e' utilizzato per far fronte alle spese di missione in Italia ed all'estero degli

esperti italiani e stranieri che operano nel quadro delle attivita' previste nei contratti di cui al comma 1, nonche' ai compensi per prestazioni professionali rese sulla base di specifici accordi.

4. Il Ministro del tesoro e' 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 Comunita' economica europea che specificano i compiti di farmacovigilanza delle imprese farmaceutiche," sono soppresse.

Art. 10

1. Per le specialita' medicinali gia' 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 specialita' 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 specialita' medicinali che viola l'obbligo di cui all'articolo 3, comma 4, nonche' 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.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sara' inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addi' 18 febbraio 1997

SCALFARO

PRODI, Presidente del Consiglio dei  
Ministri

BINDI, Ministro della sanita'

DINI, Ministro degli affari esteri

FLICK, Ministro di grazia e  
giustizia

CIAMPI, Ministro del tesoro

Visto, il Guardasigilli: FLICK





