

DECRETO LEGISLATIVO 18 febbraio 1997, n. 44.

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

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 :

E M A N A
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, è 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 - 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.";

2) il comma 5 è sostituito dal seguente:

"5. A1 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.";

b) all'articolo 8:

1) il comma 1 è sostituito dal seguente:

"l. 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) 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) è 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) è 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 conformità 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 proprietà industriale e commerciale, qualora sussistano particolari motivi di tutela della salute pubblica, riconosciuti dalla Commissione unica del farmaco, il disposto del seguente comma si applica anche a specialità medicinali essenzialmente simili a un prodotto non ancora in commercio in Italia purchè 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 è 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 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, attendendosi, 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, lettera 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, farmacotossicologiche 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 (EMEA) 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.";

d) dopo l'articolo 9 è 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 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.";

e) all'articolo 11:

1) il comma 2 è sostituito dal seguente:

"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.";

2) il comma 4 è 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 sanità, 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 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 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 necessità di adottare metodi scientifici generalmente accettati.";

2) il comma 7 è sostituito dal seguente:

"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 pnr esigenza di tutela della salute pubblica.";

h) l'articolo 19 è 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 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.".

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

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 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 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'EMEA.

4. Con decreto del Ministro della sanità viene compilato e periodicamente aggiornato l'elenco degli esperti da segnalare all'EMEA 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'EMEA.

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'EMEA per la valutazione di medicinali soggetti a procedura di autorizzazione comunitaria.

2. Le somme erogate dall'EMEA 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.

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

Dato a Roma, addì 18 febbraio 1997

SCALFARO

PRODI, Presidente del Consiglio dei Ministri

BINDI, Ministro della sanità

DINI, Ministro degli affari esteri

FLICK, Ministro di grazia e giustizia

CIAMPI, Ministro del tesoro

Visto, il Guardasigilli: FLICK

NOTE

Avvertenza:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto ai sensi dell'art. 10, commi 2 e 3, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione della legge, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Per le direttive CEE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

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, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti

La legge 6 febbraio 1996, n. 52 riguarda «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1994». Gli articoli 1 e 28 della suddetta legge così recitano:

«Art. 1. (Delega al Governo per l'attuazione di direttive comunitarie).- 1. Il Governo è delegato ad emanare, entro il termine di un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge, i decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comprese nell'elenco di cui all'allegato A. Ove ricorrano deleghe al Governo per l'emanazione di decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comunitarie o sia prevista l'emanazione di regolamenti attuativi, tra i principi e i criteri generali dovranno sempre essere previsti quelli della piena trasparenza e della imparzialità dell'attività amministrativa, al fine di garantire il diritto di accesso alla documentazione e ad una corretta informazione dei cittadini, nonché nei modi opportuni, i diritti dei consumatori e degli utenti».

«Art. 28 (Medicinali per uso umano: criteri di delega)- 1. L'attuazione della direttiva 93/39/CEE del Consiglio sarà informata ai seguenti principi e criteri direttivi:

- a) prevedere che il Ministro della sanità trasmetta annualmente al Parlamento una relazione sull'attività del servizio di farmacovigilanza;
- b) prevedere che il responsabile della immissione in commercio di un medicinale sia stabilito nel territorio della Comunità europea precisando che, per i medicinali già autorizzati alla data di entrata in vigore del decreto legislativo, tale disposizione si applica in occasione del rinnovo quinquennale dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- c) prevedere che la Commissione unica del farmaco di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266 predisponga la relazione di valutazione sui nuovi medicinali di cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo quanto stabilito dalla normativa comunitaria;
- d) prevedere che le tariffe e i diritti dovuti dagli interessati per l'esame di domande di autorizzazione alla immissione in commercio di medicinali o di domande di modifica di autorizzazioni già concesse non siano inferiori a un decimo né superiori a un quinto degli importi dei corrispondenti diritti dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali;

e) stabilire i requisiti minimi che devono possedere la persona responsabile della farmacovigilanza e il relativo servizio; tale responsabile deve essere persona distinta dal responsabile del servizio scientifico previsto dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541 ma deve essere posto in condizione di usufruire di tutti i dati di tale servizio; la persona responsabile della farmacovigilanza esercita le sue funzioni anche con riguardo alle specialità medicinali la cui commercializzazione è affidata ad altre imprese, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto legislativo n. 541 del 1992;

f) prevedere che alle modifiche di minore rilevanza di un'autorizzazione già concessa possa provvedersi mediante semplice notifica da parte dell'interessato, analogamente a quanto previsto per medicinali disciplinati dal regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio.

2. È istituito presso il Ministero della sanità, nei limiti degli stanziamenti iscritti nello stato di previsione della spesa dello stesso Ministero e dei contingenti previsti dagli organici, un servizio di farmacovigilanza, denominato Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, analogo ai servizi di rilevazione e sorveglianza istituiti in ambito europeo, anche al fine di assicurare la sicurezza e il corretto uso dei farmaci. Il responsabile del Dipartimento deve rispondere a requisiti tecnici e scientifici, stabiliti con regolamento da emanare, a cura del Ministro della sanità in conformità a quelli richiesti a livello internazionale tra i quali siano ricompresi rapporti di trasparenza con le aziende produttrici. Il Dipartimento si avvale dell'Istituto superiore di sanità, della Commissione unica del farmaco del Consiglio superiore di sanità, delle regioni, delle unità sanitarie locali, delle aziende ospedaliere, dei medici di medicina generale, delle farmacie, delle associazioni dei consumatori, delle aziende produttrici e degli informatori scientifici dei farmaci. Il Dipartimento provvede oltre all'espletamento di ogni altra funzione in materia farmaceutica e di presidi medico-chirurgici già di competenza del Dipartimento della prevenzione e dei farmaci di cui all'articolo 4, comma 4, del decreto del Presidente della Repubblica 2 febbraio 1994, n. 196 alla elaborazione di studi e ricerche sull'utilizzazione dei farmaci, sulla epidemiologia e eziologia, sulla farmacovigilanza attiva e sulla interpretazione dei dati ottenuti nonché alla predisposizione dei registri della popolazione per la farmacoepidemiologia da destinare alle regioni. Col regolamento che definisce l'ordinamento delle competenze del Dipartimento sono modificate in conformità le competenze del Dipartimento della prevenzione e dei farmaci definite all'articolo 4, comma 4, del decreto del Presidente della Repubblica 2 febbraio 1994, n. 196. ».

-L'argomento delle direttive citate importato nell'allegato A alla legge n. 52/1996, è il seguente:

«93/40/CEE: Direttiva del Consiglio, del 14 giugno 1993, che modifica le direttive 81/851/CEE e 81/852/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari»;

«93/41/CEE: Direttiva del consiglio, del 14 giugno 1993, che abroga la direttiva 87/22/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia».

-La direttiva 93/39/CEE è pubblicata in G.U.C.E. L.214 del 24 agosto 1993.

-La direttiva 65/65/CEE è pubblicata in G.U.C.E. L.22 del 9 febbraio 1965.

-La direttiva 75/318/CEE è pubblicata in G.U.C.E. L. 147 del 9 giugno 1975.

-La direttiva 75/319/CEE è pubblicata in G.U.C.E. L. 147 del 9 giugno 1975.

-Il D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178, concerne «Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali».

-D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 541, concerne: «Attuazione dd direttiva 92/28/CEE concernente la pubblicità dei medicinali per umano»

-Il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 è pubblicato in G.U.C.E. 24 agosto 1993 n. 214.

Note all'art 1:

-Per quanto concerne il D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178, ved. note alle premesse.

-Per quanto concerne il D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 541 ved. note alle premesse.

-Il testo vigente dell'art. 8, del D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 è il seguente:

«Art. 8. (Autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale). - 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)-d) (omissis);

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)-e) (omissis);

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 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 da 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.-8. (omissis).

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.

10.-11. (omissis).

-Il D.Lgs. 30 giugno 1993, n. 267: «Riordinamento dell'Istituto superiore di sanità, a norma dell'art. 1, comma 1, lettera h), della legge 23 ottobre 1992, n. 421».

-La direttiva 75/319/CEE è pubblicata in G.U.C.E. L. 147 del 9 giugno 1975.

-Il regolamento (CE) n. 542/95 del 10 marzo 1995 è pubblicato in G.U.C.E. L. 55 dell' 11 marzo 1995.

-L'allegato I al regolamento n. 542/95 concerne: «le modifiche secondarie (tipo I) di autorizzazione all'immissione sul mercato di cui all'art. 3, paragrafo 1.

-Il testo vigente dell'art. 14, comma 2, lettera e), è il seguente:

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

a)-d) (omissis);

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».

-Il D.M. 27 febbraio 1996, n. 209 concerne: «Regolamento concernente la disciplina degli additivi alimentari consentiti nella preparazione e per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 94/36/CE n. 95/2/CE e n. 95/31/CE».

-Il D.Lgs. 25 gennaio 1992, n. 107 concerne: «Attuazione delle direttive 88/388/CEE e 91/71/CEE relative agli aromi destinati ad essere impiegati nei prodotti alimentari ed ai materiali di base per la loro preparazione».

Note all'art. 3:

-Il D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 541 concerne: «Attuazione della direttiva 92/28/CEE concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano». L'art. 14 del suddetto D.Lgs. così recita:

«14. (Servizio scientifico).- 1. A partire dal 1° luglio 1993, ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali deve essere dotata di un servizio scientifico incaricato dell'informazione sui medicinali che immette sul mercato. Il servizio è diretto da un laureato in medicina o in farmacia o in chimica e tecnologia farmaceutiche.

2. Per i medicinali il cui titolare di autorizzazione all'immissione in commercio ha sede all'estero, l'adempimento previsto dal comma 1 deve essere soddisfatto dall'impresa che rappresenta in Italia il titolare dell'autorizzazione o che, comunque, provvede alla importazione e distribuzione dei prodotti.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i soggetti previsti dal comma 2:

a) si assicurano che la pubblicità farmaceutica della propria impresa sia conforme alle prescrizioni del presente decreto;

b) verificano che gli informatori scientifici alle proprie dipendenze siano in possesso di una formazione adeguata e rispettino gli obblighi imposti dal presente decreto;

c) forniscono al Ministero della sanità l'informazione e l'assistenza eventualmente richiesta per l'esercizio delle competenze dello stesso;

d) curano che i provvedimenti adottati dal Ministero della sanità ai sensi del presente decreto siano rispettati immediatamente e integralmente.

4. Nell'ipotesi prevista dal comma 5 dell'art. 7, gli adempimenti indicati nei commi 1 e 3 del presente articolo devono essere soddisfatti sia dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sia da chi provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale.

5. Chi viola disposizioni del presente articolo soggiace alla sanzione amministrativa da lire cinquantamila a lire trecentomila»

-L'art. 7, comma 5, del D.Lgs. 30 dicembre 1992 n. 541 così recita:

«5. Fino al recepimento delle disposizioni della Comunità economica europea che specificano i compiti di farmacovigilanza delle imprese farmaceutiche, la mera attuazione della pubblicità presso gli operatori sanitari può essere affidata all'impresa che, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, provvede all'effettiva commercializzazione del prodotto su tutto il territorio nazionale, e che sia comunque titolare di altre autorizzazioni all'immissione in commercio o di un'autorizzazione alla produzione di medicinali. In tale ipotesi restano fermi, peraltro, gli obblighi e le responsabilità dell'impresa titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, in ordine all'attività di informazione svolta dall'impresa che provvede alla sua effettiva commercializzazione ».

Note all'art. 5:

-Per quanto concerne il D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178, vedi note alle premesse.

- Il regolamento 297/95 del 10 febbraio 1995 è pubblicato in G.U.C.E. L. 35 dell'8 maggio 1995 l'art. 3 del suddetto regolamento così recita:

«Art 3. (Domande di autorizzazione di medicinali per uso umano presentato secondo la procedura centralizzata). 1. Diritti di base: 140 ??? ECU. Sono diritti riscossi per una domanda di autorizzazione comunitaria all'immissione sul mercato di un determinato medicinale, suffragata da una documentazione completa. Tali diritti sono maggiorati di 20 000 ECU per ogni concentrazione e/o forma farmaceutica supplementare del medesimo medicinale, richiesta contemporaneamente alla prima domanda di autorizzazione. Tuttavia, l'ammontare totale di tali diritti non può oltrepassare 200.000 ECU.

2. Diritti ridotti: 70 000 ECU. Sono i diritti ridotti applicati per una domanda di autorizzazione comunitaria all'immissione sul mercato di un medicinale che non deve essere suffragata da una documentazione completa, come previsto dalle disposizioni derogatorie di cui all'art. 4, paragrafo 2, punto 8 della direttiva 65/65/CEE. Tali diritti sono maggiorati di 10 000 ECU per ogni concentrazione e/o forma farmaceutica supplementare del medesimo medicinale, richiesta contemporaneamente alla prima domanda di autorizzazione. Tuttavia, l'ammontare totale di tali diritti non può oltrepassare 100 000 ECU.

3. Diritti supplementari per l'estensione: 40 000 ECU. Sono i diritti riscossi per ogni domanda supplementare di autorizzazione comunitaria all'immissione sul mercato di un determinato medicinale per le singole concentrazioni e/o forme farmaceutiche, presentata successivamente alla prima domanda di autorizzazione sottoposta all'agenzia.

4. Diritti per le modifiche di tipo I: 5 000 ECU. Sono i diritti riscossi per una modifica di importanza minore in base alla classifica stabilita dal regolamento della Commissione applicabile in materia.

5. Diritti per le modifiche di tipo II: 40 000 ECU. Sono i diritti riscossi per una modifica di importanza maggiore in base alla classifica stabilita dal regolamento della Commissione applicabile in materia.

6. Diritti per il rinnovo: 10 000 ECU. Sono i diritti riscossi per la verifica delle nuove informazioni disponibili sul prodotto all'atto del rinnovo obbligatorio, ogni cinque anni, di un'autorizzazione comunitaria all'immissione sul mercato di un medicinale per ciascuna concentrazione e/o forma farmaceutica.

7. Diritti per le ispezioni: 10 000 ECU. Sono i diritti forfettari per le ispezioni nel territorio della Comunità o fuori di esso. Per le ispezioni effettuate al di fuori del territorio comunitario; le spese di viaggio saranno conteggiate a parte sulla base del costo effettivo.

8. Diritti per il trasferimento: 5 000 ECU. Sono i diritti riscossi all'atto del cambiamento di titolare di ognuna delle autorizzazioni all'immissione sul mercato oggetto del trasferimento».

-La legge 29 dicembre 1990, n. 407, concerne «Disposizioni diverse per l'attuazione della manovra di finanza pubblica 1991-1993». L'art. 5, comma 12, della suddetta legge così recita: «12. Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono fissati le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità di soggetti interessati, tenendo conto del costo reale dei servizi resi e del valore economico delle operazioni di riferimento; le relative entrate sono utilizzate per le attività di controllo, di programmazione, di informazione e di educazione sanitaria del Ministro della sanità e degli Istituti superiori predetti».

Note all'art. 6:

-La legge 6 febbraio 1996, n. 52 concerne «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - legge comunitaria 1994». L'art. 28, comma 1, della suddetta legge così recita:

«1. L'attuazione della direttiva 93/39/CEE del Consiglio sarà informata ai seguenti principi e criteri direttivi:

a) prevedere che il Ministro della sanità trasmetta annualmente al Parlamento una relazione sull'attività dei servizi di farmacovigilanza;

b) prevedere che il responsabile dell'immissione in commercio di un medicinale sia stabilito nel territorio della Comunità europea precisando che, per i medicinali già autorizzati alla data di entrata in vigore del decreto legislativo, tale disposizione si applica in occasione del rinnovo quinquennale dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) prevedere che la Commissione unica del farmaco di cui all'art. 7 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, predisponga la relazione di valutazione sui nuovi medicinali di cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo quanto stabilito dalla normativa comunitaria;

d) prevedere che le tariffe e i diritti dovuti dagli interessi per l'esame di domande di autorizzazione alla immissione in commercio di medicinali o di domande di modifica di autorizzazioni già concesse non siano inferiori a un decimo né superiori a un quinto degli importi dei corrispondenti diritti dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali.

e) stabilire i requisiti minimi che devono possedere la persona responsabile della farmacovigilanza e il relativo servizio; tale responsabile deve essere persona distinta dal responsabile del servizio scientifico previsto dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, ma essere posto in condizione di usufruire di tutti i dati di tale servizio; la persona responsabile della farmacovigilanza esercita le sue funzioni anche con riguardo alle specialità medicinali la cui commercializzazione è affidata ad altre imprese, ai sensi dell'art. 7 del citato decreto legislativo n. 541 del 1992;

f) prevedere che alle modifiche di minore rilevanza di una autorizzazione già concessa possa provvedersi mediante semplice notifica da parte dell'interessato, analogamente a quanto previsto per i medicinali disciplinati dal regolamento (CEE) n. 230/93 del Consiglio».

-Il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 è pubblicato in G.U.C.E. 24 agosto 1993 n. 214. L'art. 53 del suddetto regolamento così recita:

«Art. 53.- 1. Se, in conformità delle disposizioni del presente regolamento, il comitato per le specialità medicinali o il comitato per i medicinali veterinari è invitato a valutare un medicinale, esso nomina uno dei propri membri quale relatore per il coordinamento della valutazione, tenendo conto, nella scelta di detto relatore, delle eventuali proposte del richiedente. Il comitato può nominare un secondo membro quale correlatore.

1) Il comitato provvede affinché tutti i suoi membri assumano funzione di relatore o di correlatore.

2. Gli Stati membri trasmettono all'Agenzia un elenco di esperti di comprovata esperienza nel campo della valutazione dei medicinali che sarebbero disposti a collaborare nei gruppi di lavoro o nei gruppi di esperti del comitato per le specialità medicinali o del comitato per i medicinali veterinari, unitamente all'indicazione delle loro qualifiche e dei settori specifici di conoscenze.

Tale elenco viene aggiornato, ové necessario.

3. Le prestazioni dei relatori o esperti sono disciplinate da un contratto scritto tra l'Agenzia e il soggetto interessato o se del caso tra l'Agenzia e il datore di lavoro di questo. Il soggetto interessato o il suo datore di lavoro sarà retribuito secondo una tabella retributiva che verrà inclusa nelle disposizioni finanziarie adottate dal consiglio di amministrazione.

4. Su proposta del comitato per le specialità medicinali o dei comitati per i medicinali veterinari l'Agenzia può inoltre avvalersi delle prestazioni di relatori o di esperti per l'espletamento di altri incarichi specifici di sua competenza».

Nota all'art. 8:

-Per quanto concerne il Regolamento (CEE) n. 2309 /93 art. 53, vedi note all'art. 6.

Nota all 'art. 9:

-Per quanto concerne il D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 541 art.7 comma 5 vedi note all'art. 3.

Note all 'art. 10:

-Per quanto concerne il D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178, vedi note alle premesse.

-Per quanto concerne l'art. 8, comma 2, del suddetto D.Lgs., vedi note all'art. 1.