

DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n.219

Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE (Supplemento Ordinario n. 153 alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006)

Titolo I DEFINIZIONI IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 18 aprile 2005, n. 62, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2004, ed in particolare l'articolo 1 e l'allegato A;

Vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, recante recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/25/CEE, riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/26/CEE, riguardante la classificazione nella fornitura dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/27/CEE, concernente l'etichettatura ed il foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/28/CEE, concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 185, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 92/73/CEE, in materia di medicinali omeopatici;

Visto il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE, relative ai medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 2 dicembre 2005;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano,

nella seduta del 9 febbraio 2006;

Acquisiti i pareri espressi dalle competenti Commissioni della Camera dei deputati;

Considerato che le competenti Commissioni del Senato della Repubblica non hanno espresso il parere nel termine previsto dall'articolo 1, comma 3, della legge 18 aprile 2005, n. 62;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 6 aprile 2006;

Sulla proposta del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia e dell'economia e delle finanze;

E m a n a

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.
Definizioni

1. Ai fini del presente decreto, valgono le seguenti definizioni:

a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica;

b) sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;

2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

c) medicinale immunologico: ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva o un'immunità passiva e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità. Gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante;

d) medicinale omeopatico: ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea; un medicinale omeopatico può contenere più sostanze;

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

f) generatore di radionuclidi: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene prodotto un radionuclide discendente che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

g) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale, di solito prima della

somministrazione;

h) precursore di radionuclidi: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra sostanza prima della somministrazione;

i) medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani: medicinali a base di componenti del sangue preparati industrialmente in stabilimenti pubblici o privati; tali medicinali comprendono in particolare l'albumina, i fattori della coagulazione e le immunoglobuline di origine umana;

l) reazione avversa: la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;

m) reazione avversa grave: la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

n) reazione avversa inattesa: la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito;

o) rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza: i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 130;

p) studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione: lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio per la sicurezza, correlato ad un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione;

q) abuso di medicinali: l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico;

r) distribuzione all'ingrosso di medicinali: qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con i produttori o i loro depositari, con gli importatori, con gli altri distributori all'ingrosso e nei confronti dei farmacisti o degli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico;

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

t) rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: la persona designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato come rappresentante locale;

u) prescrizione medica: ogni ricetta medica rilasciata da un professionista autorizzato a prescrivere medicinali;

v) denominazione del medicinale: la denominazione che può essere un nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune oppure una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

z) denominazione comune: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), di norma nella versione ufficiale italiana o, se questa non è ancora disponibile, nella versione inglese; soltanto, in mancanza di questa, è utilizzata la denominazione comune consuetudinaria;

aa) dosaggio del medicinale: il contenuto in sostanza attiva espresso, a seconda della forma farmaceutica, in quantità per unità

posologica, per unita' di volume o di peso;

bb) confezionamento primario: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;

cc) imballaggio esterno o confezionamento secondario: l'imballaggio in cui e' collocato il confezionamento primario;

dd) etichettatura: le informazioni riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario;

ee) foglio illustrativo: il foglio che reca informazioni destinate all'utente e che accompagna il medicinale;

ff) EMEA (European Medicines Agency): l'Agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, di seguito denominato: «regolamento (CE) n. 726/2004»;

gg) rischi connessi all'utilizzazione del medicinale:

1) ogni rischio connesso alla qualita', alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica;

2) ogni rischio di effetti indesiderabili sull'ambiente;

hh) rapporto rischio/beneficio: una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale rispetto ai rischi definiti alla lettera gg), numero 1);

ii) medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale: medicinale che risponde ai requisiti di cui all'articolo 21, comma 1);

ll) medicinale di origine vegetale o fitoterapico: ogni medicinale che contiene esclusivamente come sostanze attive una o piu' sostanze vegetali o una o piu' preparazioni vegetali, oppure una o piu' sostanze vegetali in associazione ad una o piu' preparazioni vegetali;

mm) sostanze vegetali: tutte le piante, le parti di piante, le alghe, i funghi e i licheni, interi, a pezzi o tagliati, in forma non trattata, di solito essiccata, ma talvolta anche allo stato fresco. Sono altresì considerati sostanze vegetali taluni essudati non sottoposti ad un trattamento specifico. Le sostanze vegetali sono definite in modo preciso in base alla parte di pianta utilizzata e alla denominazione botanica secondo la denominazione binomiale (genere, specie, varieta' e autore);

nn) preparazioni vegetali: preparazioni ottenute sottoponendo le sostanze vegetali a trattamenti quali estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione o fermentazione. In tale definizione rientrano anche sostanze vegetali triturate o polverizzate, tinture, estratti, olii essenziali, succhi ottenuti per spremitura ed essudati lavorati;

oo) gas medicinale: ogni medicinale costituito da una o piu' sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi;

pp) AIFA: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

qq) AIC: autorizzazione all'immissione in commercio.

Titolo II

CAMPO DI APPLICAZIONE

Art. 2.

Campo di applicazione; prevalenza della disciplina dei medicinali su altre discipline

1. Il presente decreto si applica ai medicinali per uso umano,

preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati ad essere immessi in commercio sul territorio nazionale, fatto salvo il disposto del comma 3.

2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, puo' rientrare contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni del presente decreto.

3. I medicinali destinati esclusivamente all'esportazione e i prodotti intermedi sono soggetti soltanto alle disposizioni del titolo IV del presente decreto.

4. Le disposizioni sulla produzione dei medicinali contenute nel titolo IV, quelle del titolo VII e quelle del titolo XI si estendono, per quanto applicabili, alle materie prime farmacologicamente attive.

Art. 3.

Fattispecie escluse dalla disciplina

1. Le disposizioni del presente decreto non si applicano:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti «formule magistrali», che restano disciplinati dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;

b) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti «formule officinali», e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia;

c) ai medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo, fatte salve le disposizioni di cui all'articolo 53, commi 13 e 14, e quelle del capo II del titolo IV del presente decreto e fermo restando quanto previsto dal decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, relativo all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

d) ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un produttore autorizzato, fatto salvo il disposto dell'articolo 2, comma 3;

e) ai radionuclidi utilizzati in forma preconfezionata;

f) al sangue intero, al plasma, alle cellule ematiche di origine umana, eccettuato il plasma nella cui produzione interviene un processo industriale.

Art. 4.

Salvaguardia delle norme sulla protezione radiologica; materie escluse dal campo di applicazione

1. Nessuna disposizione del presente decreto puo' essere interpretata come derogatoria alle norme relative alla protezione radiologica delle persone sottoposte ad esami o trattamenti medici o a quelle comunitarie che fissano le regole di base relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti.

2. Esulano dal campo di applicazione del presente decreto la disciplina dei prezzi dei medicinali e quella dell'inclusione degli stessi nelle classi dei medicinali erogati a carico del Servizio sanitario nazionale.

Art. 5.

Casi di non applicazione del titolo III

1. Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a cio' ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilita'; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

2. In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute puo' autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non e' autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza.

3. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 2, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i produttori e gli operatori sanitari non sono soggetti alla responsabilita' civile o amministrativa per le conseguenze derivanti dall'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate o dall'uso di un medicinale non autorizzato, quando tale uso e' raccomandato o prescritto dal Ministro della salute.

4. Resta salva la responsabilita' per danno da prodotti difettosi, prevista dal decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206.

Titolo III IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capo I

Autorizzazione all'immissione in commercio

Art. 6.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale puo' essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.

3. Il titolare dell'AIC e' responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'AIC dalla sua responsabilita' legale.

4. L'autorizzazione di cui al comma 1 e' richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i kit e i radiofarmaci precursori di radionuclidi, nonche' per i radiofarmaci preparati industrialmente.

Art. 7.

Radiofarmaci preparati al momento dell'uso

1. L'AIC non e' richiesta per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, secondo le istruzioni del produttore, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in uno dei centri di cura autorizzati e purché il radiofarmaco sia preparato a partire

da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'AIC.

Art. 8.

Domanda di autorizzazione

1. Per ottenere una AIC il richiedente presenta una domanda all'AIFA, ad eccezione dei casi disciplinati dal regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Una AIC puo' essere rilasciata esclusivamente a richiedenti stabiliti sul territorio comunitario.

3. La domanda contiene le informazioni e documentazioni sotto elencate le quali sono presentate conformemente all'allegato 1 al presente decreto, di seguito indicato come «allegato tecnico sulla domanda di AIC»:

a) nome o ragione sociale e domicilio o sede legale del richiedente e del produttore, se diverso dal primo; in caso di coproduzione, dovranno essere specificate, oltre alle sedi degli stabilimenti, italiani o esteri, le fasi di produzione e di controllo di pertinenza di ciascuno di essi;

b) denominazione del medicinale;

c) composizione qualitativa e quantitativa del medicinale riferita a tutti i componenti riportati utilizzando la denominazione comune;

d) valutazione dei rischi che il medicinale puo' comportare per l'ambiente. Tale impatto deve essere studiato e devono essere previste, caso per caso, misure specifiche per limitarlo;

e) descrizione del metodo di fabbricazione;

f) indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;

g) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilita';

h) motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale presenta per l'ambiente;

i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal produttore;

l) risultati:

1) delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche);

2) delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche);

3) delle sperimentazioni cliniche;

m) descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sara' realizzato dal richiedente;

n) una dichiarazione che certifica che tutte le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori dell'Unione europea sono conformi ai requisiti etici contenuti nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

o) un riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto a norma dell'articolo 14, un modello dell'imballaggio esterno, con le indicazioni di cui all'articolo 73, e del confezionamento primario del medicinale, con le indicazioni di cui all'articolo 74, nonche' il foglio illustrativo conforme all'articolo 77;

p) un idoneo documento dal quale risulta che il produttore ha ottenuto nel proprio Paese l'autorizzazione a produrre medicinali;

q) copia di ogni AIC relativa al medicinale in domanda, ottenuta in un altro Stato membro della Comunita' europea o in un Paese terzo unitamente all'elenco degli Stati membri della Comunita' europea, ove e' in corso l'esame di una corrispondente domanda, ed alla copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo, gia' approvati dallo Stato membro o solo proposti dal

richiedente, nonché copia della documentazione dettagliata recante i motivi di eventuali dinieghi dell'autorizzazione, sia nella Comunità europea che in un Paese terzo;

r) copia dell'assegnazione al medicinale della qualifica di medicinale orfano a norma del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, unitamente a copia del relativo parere dell'EMA;

s) certificazione che il richiedente dispone di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e dei mezzi necessari a segnalare eventuali reazioni avverse, che si sospetta si siano verificate nella Comunità europea o in un Paese terzo.

4. Le informazioni di cui alla lettera q) del comma 3 sono aggiornate ogniqualvolta intervengono modifiche nella documentazione o nelle situazioni di diritto e di fatto richiamate nella lettera medesima.

5. I documenti e le informazioni relativi ai risultati delle prove farmaceutiche e precliniche e delle sperimentazioni cliniche, di cui al comma 3, lettera l), sono accompagnati da riassunti dettagliati ai sensi dell'articolo 15.

6. Le disposizioni del presente articolo e quelle dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC possono essere modificate e integrate con decreto del Ministro della salute, in conformità alle direttive e alle raccomandazioni della Comunità europea.

Art. 9.

Informazioni e documenti aggiuntivi a corredo della domanda di AIC di generatori di radionuclidi

1. La domanda di AIC di un generatore di radionuclidi è corredata anche delle informazioni e dei documenti seguenti:

a) una descrizione generale del sistema con una dettagliata descrizione dei componenti dello stesso suscettibili di influire sulla composizione o sulla qualità della preparazione del radionuclide derivato;

b) le caratteristiche qualitative e quantitative dell'eluato o del sublimato.

Art. 10.

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera l), e fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è autorizzato o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea.

2. Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento. Un chiaro riferimento a tale divieto è contenuto nel provvedimento di AIC.

3. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. L'AIFA chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato, insieme alla

composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

4. Il periodo di dieci anni di cui al comma 2 e' esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o piu' indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

5. Ai fini del presente articolo si intende per:

a) medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8;

b) medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonche' una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilita'. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, ne' delle proprieta' relative alla sicurezza, ne' di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente puo' non presentare studi di biodisponibilita' se puo' provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida. Il medicinale generico e' definito equivalente ai sensi dell'articolo 1-bis del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149.

6. Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera b), o se non e' possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilita', oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente e' tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

7. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente e' tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non e' necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento e' presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.

8. In aggiunta alle disposizioni dei commi da 1 a 4, se per una sostanza di impiego medico ben noto e' presentata una domanda per una nuova indicazione, e' concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che per la nuova indicazione siano stati condotti significativi studi preclinici o clinici. Il periodo di esclusiva e' riportato nel provvedimento di AIC.

9. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei commi 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7, non comportano pregiudizio alla tutela della proprieta' industriale e

commerciale.

10. I periodi di protezione di cui ai commi da 1 a 4 non si applicano ai medicinali di riferimento per i quali una domanda di AIC e' stata presentata prima della data di entrata in vigore del presente decreto. A tali medicinali continuano ad applicarsi le disposizioni gia' previste dall'articolo 8, commi 5 e 6, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni.

Art. 11.

Domande bibliografiche di AIC

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera l), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprieta' industriale e commerciale, il richiedente non e' tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche, se puo' dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunita' europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, secondo le condizioni di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC. In tale caso i risultati degli studi preclinici e clinici sono sostituiti dai dati ottenuti dalla letteratura scientifica appropriata.

Art. 12.

Associazioni fisse

1. Nel caso di medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali autorizzati ma non ancora utilizzati in associazione a fini terapeutici, sono presentati i risultati delle nuove prove precliniche e delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione a norma dell'articolo 8, comma 3, lettera l); il richiedente non e' tenuto a fornire la documentazione scientifica relativa a ciascuna singola sostanza attiva.

Art. 13.

Consenso all'utilizzazione del dossier da parte di terzi

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare dell'autorizzazione puo' consentire che sia fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, preclinica e clinica contenuta nel dossier del proprio medicinale al fine della successiva presentazione di una domanda relativa ad altri medicinali che hanno una identica composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

Art. 14.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le informazioni riportate nell'allegato 2 al presente decreto nell'ordine e con la numerazione indicati.

2. Per le autorizzazioni di cui all'articolo 10 non sono incluse quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

3. Il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto puo' essere modificato con decreto del Ministro della salute, conformemente alle disposizioni comunitarie.

Art. 15.

Esperti che elaborano le documentazioni

1. A cura del richiedente, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 8, comma 5, prima di essere presentati all'AIFA, devono essere elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, correlate alla materia trattata, specificate in un breve curriculum vitae.

2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche e professionali di cui al comma 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 11, conformemente alle previsioni dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. I riassunti dettagliati sono parte del dossier che il richiedente presenta all'AIFA.

Capo II

Norme speciali applicabili ai medicinali omeopatici

Art. 16.

Procedura semplificata di registrazione

1. Un medicinale omeopatico e' soggetto, ai fini dell'immissione in commercio, ad una procedura semplificata di registrazione, soltanto se il medicinale:

- a) e' destinato ad essere somministrato per via orale od esterna;
- b) non reca specifiche indicazioni terapeutiche sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo che si riferiscono al prodotto;
- c) ha un grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza; in ogni caso il medicinale non puo' contenere piu' di una parte per diecimila di tintura madre, ne' piu' di 1/100 della piu' piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

2. Con decreto del Ministro della salute sono adottati eventuali nuovi parametri concernenti la sicurezza del medicinale omeopatico in sostituzione o a integrazione di quelli previsti dalla lettera c) del comma 1, conformemente a quanto stabilito dalla Comunita' europea.

3. Al momento della registrazione, l'AIFA stabilisce il regime di fornitura del medicinale.

4. Le disposizioni degli articoli 8, comma 3, 29, comma 1, da 33 a 40, 52, comma 8, lettere a), b) e c), e 141 si applicano, per analogia, alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici, ad eccezione delle prove di efficacia terapeutica.

Art. 17.

Contenuto della domanda di registrazione semplificata

1. La domanda di registrazione semplificata puo' riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici.

2. In ogni caso la domanda di registrazione semplificata, da presentare conformemente ad uno specifico modello stabilito dall'AIFA entro tre mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, deve contenere ed essere corredata dei seguenti dati e documenti diretti, in particolare, a dimostrare la qualita' farmaceutica e l'omogeneita' dei lotti di produzione:

- a) denominazione scientifica del materiale o dei materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici o altra denominazione figurante in una farmacopea, con l'indicazione delle

diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) denominazione propria della tradizione omeopatica;

c) dossier che descrive le modalita' con cui si ottiene e si controlla ciascun materiale di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppo omeopatico e ne dimostra l'uso omeopatico mediante un'adeguata bibliografia;

d) documentazione concernente i metodi di produzione e di controllo per ogni forma farmaceutica e una descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione;

e) autorizzazione alla produzione dei medicinali oggetto della domanda;

f) copia di ogni registrazione o autorizzazione eventualmente ottenuta per lo stesso medicinale in altri Stati membri della Comunita' europea;

g) un modello dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare;

h) dati concernenti la stabilita' del medicinale.

Art. 18.

Medicinali omeopatici a cui non si applica la procedura semplificata di registrazione

1. I medicinali omeopatici diversi da quelli a cui si riferisce l'articolo 16, comma 1, devono essere autorizzati ed etichettati conformemente agli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 14. Nei riguardi della documentazione presentata a sostegno della domanda si applica il disposto dell'articolo 8, comma 4. Per tali prodotti possono essere previste, con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, norme specifiche relative alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche, in coerenza con i principi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata in Italia.

2. Il titolo IX del presente decreto si applica ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli ai quali si riferisce l'articolo 16, comma 1.

Art. 19.

Comunicazioni in ambito comunitario

1. L'AIFA comunica agli altri Stati membri della Comunita' europea ogni informazione necessaria a garantire la qualita' e l'innocuita' dei medicinali omeopatici prodotti e immessi in commercio nella Comunita' europea.

Art. 20.

Disposizione transitoria sui medicinali omeopatici; estensione della disciplina ai medicinali antroposofici

1. Per i medicinali omeopatici presenti sul mercato italiano alla data del 6 giugno 1995, resta fermo quanto previsto dalla normativa vigente alla data di entrata in vigore del presente decreto; l'autorizzazione o la registrazione semplificata di tali prodotti e' rilasciata secondo la disciplina del presente decreto.

2. Ai prodotti di cui al comma 1 si applicano, in ogni caso, le disposizioni previste dal titolo IX.

3. I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, agli effetti del presente decreto, ai medicinali omeopatici.

Capo III

Disposizioni speciali relative ai medicinali di origine vegetale tradizionali

Art. 21.

Registrazione basata sull'impiego tradizionale

1. Una procedura di registrazione semplificata, di seguito denominata: «registrazione basata sull'impiego tradizionale», si applica, ai fini dell'immissione in commercio, ai medicinali di origine vegetale che soddisfano tutti i seguenti criteri:

a) hanno esclusivamente indicazioni appropriate per i medicinali di origine vegetale tradizionali i quali, per la loro composizione ed il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento del medico per la diagnosi o per la prescrizione o per la sorveglianza nel corso del trattamento;

b) ne e' prevista la somministrazione esclusivamente ad un determinato dosaggio e schema posologico;

c) sono preparazioni per uso orale, esterno o inalatorio;

d) sono stati oggetto di impiego tradizionale per un periodo conforme a quanto previsto dall'articolo 23, comma 1, lettera c);

e) dispongono di sufficienti dati di impiego tradizionale; in particolare, hanno dimostrato di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate e i loro effetti farmacologici o la loro efficacia risultano verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data.

2. In deroga al disposto dell'articolo 1, comma 1, lettera ll), la presenza nel medicinale di origine vegetale di vitamine o minerali, per la sicurezza dei quali esistono prove ben documentate, non impedisce al prodotto di essere ammissibile alla registrazione ai sensi del comma 1, a condizione che l'azione delle vitamine o dei minerali sia secondaria rispetto a quella delle sostanze attive vegetali per quanto riguarda le indicazioni specifiche richieste.

3. Le disposizioni di cui al presente capo non si applicano, tuttavia, nei casi in cui le autorità competenti ritengono che un medicinale di origine vegetale tradizionale soddisfa i criteri per l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 o per la registrazione in base all'articolo 16.

Art. 22.

Stabilimento del richiedente e del titolare della registrazione e autorità competente per la registrazione

1. Il richiedente e il titolare della registrazione sono stabiliti nella Comunità europea.

2. La domanda diretta a ottenere una registrazione basata sull'impiego tradizionale deve essere presentata all'AIFA.

Art. 23.

Contenuto della domanda

1. La domanda e' corredata degli elementi di seguito specificati:

a) le informazioni e i documenti:

1) di cui all'articolo 8, comma 3, lettere da a) ad i), o) e p);

2) i risultati delle prove farmaceutiche di cui all'articolo 8, comma 3, lettera l), numero 1);

3) il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'allegato 2 privo dei dati di cui alla sezione 5;

4) nel caso di associazioni di sostanze o preparazioni vegetali

come quelle descritte nell'articolo 1, lettera ll), o all'articolo 21, comma 2, le informazioni di cui all'articolo 21, comma 1, lettera e), si riferiscono all'associazione di sostanze o preparazioni vegetali in quanto tale; se le singole sostanze attive non sono sufficientemente note, i dati devono riferirsi anche a ciascuna sostanza attiva;

b) ogni autorizzazione o registrazione ottenuta dal richiedente in un altro Stato membro della Comunita' europea o in un Paese terzo per l'immissione in commercio del medicinale e informazioni particolareggiate concernenti eventuali decisioni di rifiuto di un'autorizzazione o registrazione nella Comunita' europea o in un Paese terzo, con indicazione delle motivazioni alla base di ciascun rifiuto;

c) la documentazione bibliografica o le certificazioni di esperti comprovanti che il medicinale in questione o un prodotto corrispondente ha avuto un impiego tradizionale per un periodo di almeno trent'anni anteriormente alla data di presentazione della domanda, di cui almeno quindici anni nella Comunita' europea; ove necessario l'AIFA puo' chiedere al Comitato dei medicinali di origine vegetale istituito dalla direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, di seguito direttiva 2004/24/CE, di esprimere un parere sull'adeguatezza della dimostrazione dell'uso di lunga data del medicinale in questione o del prodotto corrispondente. In tal caso, l'AIFA presenta la documentazione ritenuta pertinente a sostegno della richiesta;

d) una rassegna bibliografica dei dati inerenti alla sicurezza unitamente alla relazione dell'esperto. L'AIFA puo' richiedere ulteriori dati per la valutazione della sicurezza del medicinale in questione.

2. L'allegato tecnico sulla domanda di AIC si applica, per analogia, anche alle informazioni e ai documenti di cui alla lettera a) del comma 1.

3. Agli effetti del comma 1, lettera c), e' considerato corrispondente un prodotto che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed e' somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale oggetto della richiesta.

4. Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di trent'anni, di cui al comma 1, lettera c), si intende soddisfatto anche nel caso in cui il prodotto e' stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione specifica. Si intende parimenti soddisfatto nel caso in cui durante tale periodo il numero o il quantitativo delle sostanze attive del medicinale e' stato ridotto.

5. Se il prodotto e' stato impiegato nella Comunita' europea da meno di quindici anni, ma risulta per ogni altro aspetto ammissibile alla registrazione semplificata, l'AIFA consulta il Comitato dei medicinali vegetali istituito dalla direttiva 2004/24/CE in merito al prodotto in questione, presentando la documentazione rilevante a sostegno della richiesta di registrazione. Nell'adottare la decisione definitiva l'AIFA tiene conto delle valutazioni del Comitato e della monografia comunitaria sulla sostanza vegetale dallo stesso eventualmente redatta, pertinente per il prodotto oggetto della domanda.

Art. 24.

Applicazione ai medicinali di origine vegetale tradizionali della procedura di mutuo riconoscimento e della procedura decentrata.

1. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 16-nonies, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario

relativo ai medicinali per uso umano, e successive modificazioni, di seguito direttiva 2001/83/CE, il capo V del presente titolo si applica, per analogia, alle registrazioni concesse ai sensi dell'articolo 21, purché:

a) sia stata redatta una monografia comunitaria sulle erbe, ai sensi dell'articolo 16-nonies, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE; oppure;

b) il medicinale di origine vegetale sia costituito da sostanze vegetali, preparazioni vegetali o loro associazioni figuranti nell'elenco di cui all'articolo 26.

2. Per gli altri medicinali di origine vegetale di cui all'articolo 21, l'AIFA, nel valutare una domanda di registrazione basata sull'impiego tradizionale, tiene in debita considerazione le registrazioni rilasciate da un altro Stato membro della Comunità europea ai sensi del capo 2-bis del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Art. 25.

Diniego della registrazione

1. La registrazione del prodotto basata sull'impiego tradizionale è negata se la domanda non è conforme agli articoli 21, 22 o 23 oppure se sussiste almeno una delle seguenti condizioni:

a) la composizione qualitativa e/o quantitativa non corrisponde a quella dichiarata;

b) le indicazioni non sono conformi alle condizioni di cui all'articolo 21;

c) il prodotto potrebbe essere nocivo nelle normali condizioni d'impiego;

d) i dati sull'impiego tradizionale sono insufficienti, in particolare se gli effetti farmacologici o l'efficacia non sono verosimili in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;

e) la qualità farmaceutica non è sufficientemente dimostrata.

2. L'AIFA comunica al richiedente, alla Commissione europea e a qualsiasi autorità competente che ne faccia richiesta le decisioni di diniego della registrazione basata sull'impiego tradizionale e le relative motivazioni.

Art. 26.

Domande relative a sostanze o preparati compresi nello specifico elenco comunitario

1. Se la domanda di registrazione del prodotto basata sull'impiego tradizionale si riferisce ad una sostanza vegetale, ad una preparazione vegetale o una loro associazione che figurano nell'elenco previsto dall'articolo 16-septies della direttiva 2001/83/CE non occorre fornire le informazioni di cui all'articolo 23, comma 1, lettere b), c) e d), e conseguentemente il disposto dell'articolo 25, comma 1, lettere c) e d), non trova applicazione.

2. Se una sostanza vegetale, una preparazione vegetale o una loro associazione sono cancellati dall'elenco di cui al comma 1, le registrazioni di medicinali di origine vegetale contenenti tale sostanza o associazione rilasciate ai sensi dello stesso comma sono revocate, salvo nel caso in cui sono presentati entro tre mesi le informazioni e i documenti di cui all'articolo 23, comma 1.

Art. 27.

Altre disposizioni applicabili ai medicinali di origine vegetale tradizionali

1. Alla registrazione basata sull'impiego tradizionale concessa in forza del presente capo si applicano, per analogia, l'articolo 3, comma 1, lettera a) e b), l'articolo 6, comma 1, l'articolo 15, l'articolo 29, comma 1, gli articoli 30, 34, 38, 39, gli articoli da 50 a 56, da 87 a 98, da 129 a 134, da 140 a 148, l'articolo 152, comma 2, e l'articolo 155, nonché le norme di buona fabbricazione relative ai medicinali per uso umano stabilite dalla Comunità europea.

2. In aggiunta a quanto previsto agli articoli da 73 a 82, l'etichettatura e il foglio illustrativo dei medicinali di origine vegetale tradizionali recano inoltre una dicitura che precisa che:

a) il prodotto è un medicinale di origine vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data; e;

b) l'utilizzatore deve consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o se insorgono reazioni avverse non riportate nel foglio illustrativo.

3. L'etichettatura e il foglio illustrativo indicano, altresì, il tipo di impiego tradizionale cui si fa riferimento.

4. In aggiunta a quanto previsto dagli articoli da 113 a 127, qualunque forma pubblicitaria di un medicinale registrato ai sensi del presente capo reca la seguente dicitura: medicinale di origine vegetale tradizionale (o fitoterapico tradizionale) da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data.

5. Al fine di consentire la piena applicazione del presente decreto entro il 20 maggio 2011, il Ministero della salute, entro il 20 maggio 2010, anche sulla base degli orientamenti assunti in materia dalla Commissione europea e dalla Corte di giustizia, detta specifiche indicazioni volte a chiarire la linea di demarcazione fra la disciplina dei medicinali tradizionali di origine vegetale di cui al presente capo e quella degli alimenti o di altri tipi di prodotti oggetto di normativa comunitaria.

Art. 28.

Partecipazione italiana al comitato dei medicinali di origine vegetale

1. Il componente italiano titolare e il componente italiano supplente del Comitato dei medicinali di origine vegetale istituito dalla direttiva 2004/24/CE sono nominati con decreto del Ministro della salute, nel rispetto della disciplina comunitaria.

Capo IV

Procedura per il rilascio dell'autorizzazione istruttoria

Art. 29.

Durata del procedimento; effetti indotti da domande presentate in altri Stati membri

1. Fatto salvo quanto previsto dal comma 2, l'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di duecentodieci giorni dalla ricezione di una domanda valida.

2. Se la domanda di rilascio di un'autorizzazione è presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro della Comunità europea, si applicano gli articoli da 41 a 49.

3. L'AIFA, se nel corso dell'istruttoria rileva che un'altra domanda di AIC per lo stesso medicinale è all'esame in un altro

Stato membro della Comunita' europea, non procede alla valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli da 41 a 49.

4. L'AIFA, quando nel corso dell'istruttoria e' informata, a norma dell'articolo 8, comma 3, lettera q), che un altro Stato membro della Comunita' europea ha autorizzato il medicinale oggetto di domanda di AIC, respinge la domanda se non e' stata presentata a norma degli articoli da 41 a 49.

Art. 30. Istruttoria della domanda

1. Ai fini della istruttoria della domanda presentata a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13, l'AIFA:

a) verifica la conformita' del fascicolo presentato a norma degli articoli 8, 10, 11, 12 e 13 e accerta la sussistenza delle condizioni per il rilascio dell'AIC;

b) puo' sottoporre il medicinale, le relative materie prime e, eventualmente, i prodotti intermedi o altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanita', quale laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, per accertare che i metodi di controllo impiegati dal produttore e descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera i), sono soddisfacenti; l'AIFA puo' altresì disporre, riguardo al medicinale oggetto della richiesta di autorizzazione, verifiche ispettive volte ad accertare la veridicita' dei dati sperimentali, la conformita' alle norme di buona fabbricazione del processo di produzione, l'eticita' delle sperimentazioni cliniche effettuate e la conformita' delle sperimentazioni alle norme vigenti;

c) puo', se del caso, esigere che il richiedente completi la documentazione a corredo della domanda con riferimento agli elementi di cui all'articolo 8, comma 3, e agli articoli 10, 11, 12 e 13. Quando l'AIFA si avvale di questa facolta', i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29 sono sospesi finche' non sono stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per fornire i chiarimenti richiesti.

2. L'AIFA accerta che i produttori e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi sono in grado di realizzare la produzione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera e), e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 8, comma 3, lettera i). Quando vi e' un giustificato motivo, puo' consentire che i produttori e gli importatori di medicinali provenienti da paesi terzi, facciano effettuare da terzi talune fasi della produzione e dei controlli di cui sopra; in tale caso, le verifiche dell'AIFA sono effettuate anche nello stabilimento indicato dal produttore o dall'importatore.

Art. 31. Informazione sull'AIC

1. L'AIFA, quando rilascia l'AIC, notifica al titolare la relativa determinazione comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura.

2. L'AIFA adotta annualmente un programma di controllo della conformita' delle informazioni recate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto o foglio illustrativo dei medicinali a quelle approvate al momento del rilascio dell'AIC o con successivo provvedimento dell'AIFA.

3. L'AIFA cura la sollecita pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale

della Repubblica italiana, per estratto, del provvedimento di AIC e provvede a rendere pubblico il riassunto delle caratteristiche del prodotto e le sue successive modificazioni.

Art. 32.
Rapporto di valutazione

1. L'AIFA, avvalendosi della Commissione consultiva tecnico-scientifica, istituita ai sensi dell'articolo 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, redige un rapporto di valutazione e formula eventuali osservazioni sulla documentazione presentata a corredo della domanda per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche. Il rapporto di valutazione e' aggiornato ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualita', sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.

2. L'AIFA provvede sollecitamente a rendere accessibile al pubblico, tramite il sito internet, il rapporto di valutazione, unitamente alle proprie decisioni motivate, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato. La motivazione delle decisioni e' fornita separatamente per ogni indicazione richiesta.

Art. 33.
Autorizzazione subordinata a condizioni

1. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione puo' essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinati obblighi, in particolare attinenti alla sicurezza del medicinale, alla notifica all'AIFA di qualsiasi evento avverso collegato all'uso del medicinale e a particolari misure da adottare.

2. Tale autorizzazione puo' essere rilasciata solo per ragioni obiettive e verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti nell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. Il mantenimento dell'autorizzazione e' subordinato alla valutazione annuale del rispetto di tali condizioni. La lista delle condizioni e' resa accessibile, senza ritardo, con la pubblicazione nel sito internet dell'AIFA. Con le stesse modalita' sono rese pubbliche le scadenze fissate per gli adempimenti e la data della loro realizzazione.

Art. 34.
Obblighi del titolare dell'AIC

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo di cui all'articolo 8, comma 3, lettere e) ed i), e introduce le variazioni necessarie affinche' il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

2. Le variazioni di cui al comma 1 devono essere approvate dall'AIFA.

3. Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'AIFA di ogni nuovo dato che puo' implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui agli articoli 8, comma 3, e 10, 11, 12, 13 e 14 o all'articolo 32, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE, o all'allegato tecnico sulla domanda di AIC. In particolare, all'AIFA sono comunicati immediatamente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale

e' immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che puo' influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medesimo.

4. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'AIFA puo' chiedere in qualsiasi momento al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrano che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

5. Dopo il rilascio dell'autorizzazione, il titolare informa l'AIFA della data di effettiva commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

6. Il titolare comunica, inoltre, all'AIFA la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale. Detta comunicazione e' effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto, fatto salvo il caso di interruzione dovuta a circostanze imprevedibili ed eccezionali. Il termine non si applica alle sospensioni della commercializzazione connesse a motivi di sicurezza del prodotto.

7. Quando adotta un'iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospenderne la commercializzazione, per ragioni attinenti all'efficacia del medicinale o alla protezione della salute pubblica, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale la notifica immediatamente all'AIFA e alle competenti autorita' sanitarie degli altri paesi della Comunita' europea interessati; l'AIFA comunica all'EMEA l'iniziativa notificata dal responsabile dell'immissione in commercio del medicinale.

8. Il titolare dell'AIC fornisce, su richiesta dell'AIFA, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

Art. 35.

Modifiche delle autorizzazioni

1. Alle modifiche delle AIC si applicano le disposizioni del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, del 3 giugno 2003, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'AIC di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorita' competente di uno Stato membro, e successive modificazioni, di seguito regolamento (CE) n. 1084/2003, anche nel caso in cui le autorizzazioni non rientrano nelle specifiche ipotesi contemplate dall'articolo 1 del predetto regolamento.

Art. 36.

Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

1. Se il titolare di una AIC, rilasciata dall'AIFA ai sensi del presente decreto, prende misure restrittive urgenti in caso di rischio per la salute pubblica, deve informare immediatamente l'AIFA. Se l'AIFA non solleva obiezioni entro ventiquattro ore dal ricevimento dell'informazione, le misure restrittive urgenti si considerano approvate.

2. La misura restrittiva urgente deve essere applicata entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.

3. La domanda di variazione riguardante la misura restrittiva urgente deve essere presentata immediatamente, e in ogni caso entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della misura restrittiva, all'AIFA, per le conseguenti determinazioni.

4. Se l'AIFA impone per motivi di sicurezza provvedimenti restrittivi urgenti al titolare, il titolare e' obbligato a presentare una domanda di variazione che tiene conto dei

provvedimenti restrittivi imposti da parte dell'AIFA.

5. Il provvedimento restrittivo urgente deve essere applicato entro un periodo di tempo concordato con l'AIFA.

6. La domanda di variazione riguardante il provvedimento restrittivo urgente, inclusa la documentazione a sostegno della modifica, deve essere presentata immediatamente e, in ogni caso, entro quindici giorni dalla data di entrata in vigore della imposizione del provvedimento restrittivo urgente, all'AIFA per le conseguenti determinazioni.

7. Le disposizioni dei commi 4, 5 e 6 lasciano impregiudicato quanto previsto dall'articolo 47, commi 2 e 3.

Art. 37.

Smaltimento scorte o termine per il ritiro delle confezioni a seguito di autorizzazione di modifiche

1. Nei casi di modifiche autorizzate ai sensi dell'articolo 35, l'AIFA, quando a cio' non ostante motivi di salute pubblica o di trasparenza del mercato, valutata l'eventuale richiesta dell'azienda interessata, concede lo smaltimento delle scorte del medicinale oggetto di modifica o un termine per il ritiro dal commercio delle confezioni per le quali e' intervenuta la modifica.

Art. 38.

Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione

1. Salvo il disposto dei commi 4 e 5, l'AIC ha una validita' di cinque anni.

2. L'AIC, anche se rilasciata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, puo' essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno sei mesi prima della data di scadenza della validita' dell'autorizzazione ai sensi del comma 1, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualita', alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC. Eventuali variazioni del dossier che si rendono necessarie per l'aggiornamento dello stesso ai fini del rinnovo, sono presentate separatamente all'ufficio competente dell'AIFA; esse sono elencate nella domanda di rinnovo.

3. Dopo il rinnovo, l'AIC ha validita' illimitata, salvo che l'AIFA decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del comma 2.

4. I medicinali che al momento dell'entrata in vigore del presente decreto hanno gia' ottenuto uno o piu' rinnovi dell'AIC, presentano un'ulteriore domanda ai sensi del comma 2. Dopo tale rinnovo, se non diversamente disposto dall'AIFA, l'AIC ha validita' illimitata.

5. Qualsiasi AIC di un medicinale decade se non e' seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio. Se un medicinale non e' immesso in commercio sul territorio nazionale entro sessanta giorni dalla data di inizio di efficacia dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA, il responsabile dell'immissione in commercio e' tenuto ad avvisare l'AIFA del ritardo della commercializzazione e, successivamente, dell'effettivo inizio della stessa. I dati relativi alle AIC decadute sono pubblicati nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana a cura dell'AIFA.

6. Il comma 5 si applica anche ai medicinali autorizzati anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto;

per essi il periodo triennale decorre dalla data predetta.

7. L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale, autorizzato e immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi sul territorio nazionale.

8. L'AIFA, in casi eccezionali e per ragioni di salute pubblica, può esentare, con provvedimento motivato, il medicinale dalla decadenza prevista dai commi 5, 6 e 7.

9. Quando il titolare rinuncia all'autorizzazione concessagli, l'AIFA, nel disporre la revoca dell'autorizzazione può concedere, quando a ciò non ostano motivi di salute pubblica, un termine per il ritiro dal commercio del medicinale oggetto di revoca.

Art. 39.

Effetti dell'autorizzazione

1. Il rilascio dell'autorizzazione non esclude la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC.

Art. 40.

Diniego dell'autorizzazione

1. L'AIC è negata quando, dalla verifica dei documenti e delle informazioni di cui agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13, risulta che:

a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;

b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente;

c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

2. L'autorizzazione è altresì negata se la documentazione o le informazioni presentate a sostegno della domanda non sono conformi agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13.

3. Il richiedente o il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

4. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, è notificato entro i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29. L'interessato può presentare opposizione al provvedimento di diniego all'AIFA, che decide entro novanta giorni.

Capo V

Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata

Art. 41.

Presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata

1. Quando, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, il richiedente presenta una domanda basata su un identico dossier anche in altri Stati membri della Comunità europea, il dossier della domanda comprende le informazioni e i documenti di cui agli articoli 8, 10, 11, 12, 13 e 14 del presente decreto, nonché l'elenco degli Stati membri ai quali è stata presentata la domanda.

Art. 42.

Ipotesi in cui l'Italia agisce da Stato membro di riferimento

1. Se il richiedente, che presenta una domanda in più Stati membri della Comunità europea ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, chiede che lo Stato italiano agisca come Stato membro di

riferimento, l'AIFA si attiene alle procedure di cui ai commi 2, 3, 4, 5 e 6.

2. Se al momento della presentazione della domanda in altri Stati membri, il medicinale ha già ottenuto l'AIC in Italia, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro novanta giorni dalla data di ricezione di una domanda valida, un rapporto di valutazione del medicinale o, se necessario, aggiorna il rapporto di valutazione già esistente. L'AIFA trasmette il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo approvati agli Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se al momento della presentazione della domanda in Italia e in altri Stati membri, il medicinale non ha ottenuto l'AIC, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro centoventi giorni dalla data di ricezione della domanda riconosciuta come valida, una bozza di rapporto di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglio illustrativo e li trasmette agli Stati membri coinvolti e al richiedente.

4. Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3, l'AIFA, dopo novanta giorni dalla data di comunicazione di avvenuto ricevimento, da parte degli Stati membri coinvolti, delle documentazioni di cui agli stessi commi, acquisite le favorevoli valutazioni degli stessi, constata il consenso di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente dell'esito.

5. Se l'AIFA, riceve, entro il termine di cui al comma 4, da parte di uno Stato membro coinvolto la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, si applica la procedura di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE.

6. Nell'ipotesi prevista dal comma 2, entro trenta giorni dalla constatazione del consenso di tutte le parti di cui al comma 4, l'AIFA aggiorna, se del caso, l'AIC del medicinale nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo. Nell'ipotesi prevista dal comma 3, entro trenta giorni dalla constatazione del consenso, l'AIFA rilascia l'AIC completa di rapporto di valutazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo approvati.

Art. 43.

Ipotesi in cui l'Italia agisce come Stato interessato

1. Se il richiedente che presenta una domanda in più Stati membri della Comunità europea, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, non chiede che lo Stato italiano agisca come Stato membro di riferimento e al momento della domanda il medicinale ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, l'AIFA, riconosce, entro il termine di novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro interessato, l'AIC rilasciata da detto Stato membro sulla base del rapporto di valutazione elaborato o aggiornato dallo Stato medesimo. Se al momento della domanda il medicinale non ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, l'AIFA approva entro il termine di novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro interessato, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro di riferimento, e, entro trenta giorni dalla constatazione, da parte dello Stato membro di

riferimento, del consenso generale, l'AIFA adotta, in merito all'autorizzazione richiesta, una decisione conforme al rapporto di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglio illustrativo approvati.

2. Se l'AIFA, a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica, ritiene di non poter approvare il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti dallo Stato membro di riferimento, comunica, entro il termine previsto dall'articolo 28, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, la motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se l'AIFA riceve, entro il termine di cui al comma 2, da parte di uno Stato membro coinvolto, la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, la bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, su domanda del richiedente, può comunque autorizzare, in via provvisoria, il medicinale in attesa dell'esito della procedura di cui all'articolo 32 della direttiva 2001/83/CE.

Art. 44.

Ipotesi di mancato accordo fra gli Stati membri interessati sul rilascio dell'autorizzazione

1. Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3 dell'articolo 43 e in ogni altro caso di mancato accordo fra gli Stati membri che hanno ricevuto una domanda ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE, si applicano le procedure di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE. Se sono espletate le procedure comunitarie di cui agli articoli 32, 33 e 34 della stessa direttiva, l'AIFA adotta un provvedimento conforme alla decisione assunta dalla Commissione europea entro trenta giorni dalla notifica della decisione stessa.

Art. 45.

Ipotesi di difformi valutazioni degli Stati membri

1. Quando uno stesso medicinale è stato oggetto nella Comunità europea di due o più domande di AIC conformi alle disposizioni della direttiva 2001/83/CE e gli Stati membri interessati hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale o alla sospensione o alla revoca della stessa, l'AIFA, anche su richiesta del Ministero della salute, o il richiedente o il titolare dell'AIC, possono adire il Comitato per i medicinali per uso umano, di seguito indicato nel presente capo come «Comitato», per l'applicazione della procedura degli articoli 32, 33 e 34 della direttiva citata. Dopo l'espletamento di tale procedura, l'AIFA adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alla decisione della Commissione, entro trenta giorni dalla notifica della stessa. La disposizione di cui al precedente periodo si applica, altresì, quando il Comitato è adito dalla Commissione o da altro Stato membro o dal richiedente o dal titolare dell'AIC in altro Stato membro.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni dei medicinali nella Comunità europea, ogni anno l'AIFA propone, ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, un elenco dei medicinali per i quali, a proprio avviso, appare opportuno redigere un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

Art. 46.

Casi particolari di interesse comunitario per adire il Comitato

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi della Comunità europea, l'AIFA o il richiedente o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato, per l'applicazione della procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modifica dell'autorizzazione che appare necessaria, in particolare, per tener conto delle informazioni raccolte a norma del titolo IX.

2. L'AIFA identifica chiaramente la questione sottoposta al Comitato e ne informa il richiedente o il titolare dell'AIC.

3. L'AIFA, il richiedente o il titolare dell'AIC trasmettono al Comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

4. Dopo l'espletamento della procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA adotta le proprie determinazioni o, ove necessario, adegua le determinazioni già adottate, conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

Art. 47.

Variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento e decentrate

1. Il titolare di un'AIC, rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, che chiede di apportare modifiche all'autorizzazione stessa, deve sottoporre la domanda anche agli altri Stati membri che hanno autorizzato il medicinale. Anche in questo caso, se sono espletate le procedure previste dagli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE, l'AIFA adotta le proprie determinazioni conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

2. Se l'AIFA ritiene necessario, per la tutela della salute pubblica, modificare un'AIC rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, informa immediatamente di tale valutazione l'EMEA, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.

3. In casi eccezionali, quando risulta indispensabile l'adozione di un provvedimento urgente a tutela della salute pubblica e fino a quando non è stata presa una decisione definitiva ai sensi della procedura richiamata al comma 2, l'AIFA può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale interessato. L'AIFA informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo all'adozione del provvedimento, dei motivi che la hanno indotta a prendere tale decisione.

Art. 48.

Medicinali autorizzati ai sensi della direttiva 87/22/CEE

1. L'articolo 47 si applica, altresì, ai medicinali autorizzati dagli Stati membri della Comunità europea conformemente a quanto previsto dall'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

Art. 49.

Medicinali omeopatici

1. Il presente titolo non si applica ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 20.

2. Agli altri medicinali omeopatici il presente titolo si applica con le limitazioni derivanti dall'articolo 39 della direttiva 2001/83/CE.

Titolo IV
PRODUZIONE E IMPORTAZIONE

Capo I

Autorizzazioni alla produzione e all'importazione
Art. 50.

Autorizzazione alla produzione di medicinali

1. Nessuno puo' produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale e' rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2.

2. Per ottenere l'autorizzazione alla produzione, il richiedente e' tenuto a:

a) specificare i medicinali e le forme farmaceutiche che intende produrre o importare, nonche' il luogo della produzione e dei controlli;

b) disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, attrezzatura tecnica e strutture e possibilita' di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali;

c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 52 del presente decreto.

3. Entro novanta giorni dalla data di ricevimento della domanda, corredata di informazioni dirette a comprovare il possesso dei requisiti previsti dal comma 1 e il rispetto delle condizioni indicate al comma 2, l'AIFA adotta le proprie determinazioni. L'autorizzazione rilasciata puo' essere integrata dall'imposizione di obblighi per garantire l'osservanza dei requisiti previsti dal comma 1. Il diniego dell'autorizzazione deve essere notificato all'interessato, completo di motivazione.

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

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

6. Quando la modifica concerne l'improvvisa necessita' di sostituire la persona qualificata, il nuovo incaricato puo' svolgere le proprie mansioni in attesa che l'AIFA si pronunci ai sensi del comma 5.

7. In casi giustificati, il titolare dell'autorizzazione di cui al presente articolo puo' essere autorizzato dall'AIFA, previo consenso del responsabile dell'immissione in commercio del medicinale, se diverso dal predetto titolare, a effettuare in altra officina autorizzata fasi della produzione e dei controlli. In tali ipotesi, la responsabilita' delle fasi produttive e di controllo interessate e' assunta, oltre che dalla persona qualificata del committente, dalla persona qualificata dello stabilimento che effettua le operazioni richieste.

8. L'AIFA invia all'EMEA copia delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del presente articolo. A cura dell'AIFA e' pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, l'elenco degli stabilimenti che risultano autorizzati alla produzione e al controllo

di medicinali alla data del 30 giugno di ogni anno.

Art. 51.

Obblighi del produttore Adeguatezza alle norme di buona fabbricazione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione e' tenuto a:
 - a) disporre di personale adeguato alla produzione e ai controlli che effettua;
 - b) vendere i medicinali autorizzati, in conformita' del presente decreto e delle altre disposizioni legislative e regolamentari in vigore;
 - c) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli ispettori designati dall'AIFA;
 - d) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 52 tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
 - e) conformarsi ai principi e alle linee guida sulle norme di buona fabbricazione dei medicinali, di cui al capo II del presente titolo, e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dalla Comunita' europea e utilizzare come materie prime farmacologicamente attive solo sostanze prodotte secondo le linee guida dettagliate sulle norme di buona fabbricazione delle materie prime.

Art. 52.

Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una persona qualificata e dell'ulteriore personale qualificato di cui al comma 10.

2. La persona qualificata svolge la sua attivita' con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione puo' svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti dal presente articolo.

3. L'AIFA riconosce l'idoneita' della persona qualificata che possiede i seguenti requisiti:

a) e' in possesso del diploma di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, o di laurea specialistica di cui al decreto del Ministro dell'universita' e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, o di laurea magistrale di cui al decreto del Ministro dell'istruzione, dell'universita' e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, in una delle seguenti discipline o in uno dei settori scientifico-disciplinari alle cui declaratorie le discipline medesime fanno riferimento: chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, chimica, chimica industriale, scienze biologiche, medicina e chirurgia, medicina veterinaria; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia;

b) ha svolto attivita' pratica concernente analisi qualitativa di medicinali, analisi quantitativa di sostanze attive, prove e verifiche necessarie per garantire la qualita' dei medicinali, per un periodo di almeno due anni in aziende autorizzate alla produzione di medicinali; nei casi di preparazione o produzione di medicinali per terapie avanzate, l'attivita' pratica di due anni deve essere compiuta nella stessa tipologia di produzione per la quale la persona

qualificata deve svolgere le sue funzioni; in quest'ultimo caso non si applica la riduzione di cui al comma 4;

c) e' provvista di abilitazione all'esercizio della professione ed e' iscritta all'albo professionale.

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

5. Ai fini del presente articolo, i diplomi di laurea di cui alla lettera a) del comma 3, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli ivi indicati, sono dichiarati validi, in relazione ai requisiti richiesti, dall'AIFA, previo parere favorevole espresso dal Ministero dell'istruzione, dell'universita' e della ricerca, sentito il Consiglio universitario nazionale, quando l'interessato dimostra l'acquisizione, dopo il conseguimento del diploma di laurea, di sufficienti cognizioni nelle materie non incluse nel corso di studi.

6. I direttori tecnici di officine di produzione, gia' riconosciuti dall'AIFA o dal Ministero della salute al momento dell'entrata in vigore del presente decreto, possono continuare ad esercitare la medesima attivita' con la funzione di persona qualificata.

7. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto esercitano, sulla base della previgente normativa, l'attivita' di cui al presente articolo, possono continuare l'attivita' medesima presso officine della stessa tipologia di produzione, anche in mancanza dei requisiti previsti dal comma 3.

8. La persona qualificata:

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

b) controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunita' economica europea, ogni lotto di produzione importato e' oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica necessaria a garantire la qualita' dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'AIC, fatto salvo quanto stabilito da eventuali accordi di mutuo riconoscimento;

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

d) e' responsabile secondo quanto previsto dal capo II del presente titolo della tenuta della documentazione di cui alla lettera c), ed e' obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorita' sanitaria;

e) comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarita' rilevata nel medicinale che e' gia' stato immesso in commercio;

f) collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorita' sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;

g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui e' responsabile.

9. La persona qualificata non puo' svolgere la stessa funzione in piu' officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale.

10. La persona qualificata e' coadiuvata almeno dal personale qualificato previsto dal capo II del presente titolo e dalle norme di buona fabbricazione.

Art. 53.

Accertamenti sulla produzione di medicinali

1. L'AIFA puo':

a) procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza delle prescrizioni del presente decreto e, in particolare di quelle del capo II del presente titolo, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali;

b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;

c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.

2. Nel corso di ispezioni ad officine di produzione di medicinali immunologici, l'AIFA verifica che i processi di produzione utilizzati, sono debitamente convalidati e consentono di assicurare in modo continuativo la conformita' dei lotti.

3. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione e ai laboratori di controllo di cui al comma 1 sono rinnovate periodicamente.

4. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta della Commissione europea, dell'EMEA o di altro Stato membro.

5. L'AIFA puo' procedere all'ispezione di un produttore di materie prime anche su richiesta specifica del medesimo.

6. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunita' europea e Paesi terzi, l'AIFA puo' chiedere al produttore stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.

7. A conclusione di ogni ispezione, e' redatta una relazione sull'osservanza, da parte del produttore, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali di cui al capo II del presente titolo e alle ulteriori direttive al riguardo emanate dalla Comunita' europea. Il contenuto della relazione e' comunicato al produttore e a ogni competente autorita' di altro Stato membro della Comunita' europea che ne faccia richiesta motivata.

8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al produttore e' rilasciato un certificato di conformita' alle norme di buona fabbricazione.

9. L'AIFA inserisce i certificati di conformita' alle norme di buona fabbricazione dalla stessa rilasciati in una banca dati comunitaria tenuta dall'EMEA per conto della Comunita' europea.

10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione e' iscritta nella banca dati comunitaria di cui al comma 9.

11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA puo' avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanita', dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unita' sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.

12. Alle ispezioni delle aziende o laboratori di produzione o preparazione di medicinali per terapia genica, terapia cellulare, di medicinali contenenti organismi geneticamente modificati, di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, di medicinali immunologici, nonché di radiofarmaci, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanita' in possesso di specifica esperienza nel settore.

13. Le spese occorrenti per le attivita' ispettive alle aziende farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla produzione, dirette a verificare il rispetto delle disposizioni del presente decreto, sono a carico delle aziende

ispezionate.

14. 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 salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, da adottarsi entro e non oltre sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

15. L'AIFA, sentito l'Istituto superiore di sanita' e la Commissione consultiva tecnico-scientifica, stabilisce il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali le cui analisi sono effettuate dall'Istituto superiore di sanita'.

Art. 54.

Specificazione dell'ambito di applicazione della disciplina relativa all'autorizzazione a produrre medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 disciplinano anche l'esecuzione di operazioni parziali di preparazione, di divisione e di confezionamento e presentazione di medicinali, nonche' l'esecuzione di controlli di qualita' di medicinali nei casi previsti dalla legge.

2. Il presente titolo si applica altresì alle attività di produzione di sostanze attive utilizzate come materie prime per la produzione di medicinali, con riferimento sia alle fasi di produzione totale o parziale sia all'importazione di una sostanza attiva, anche utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione o estrazione di altre sostanze attive, come definito nell'allegato I, parte I, punto 3.2.1.1.b), sia alle varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime.

3. Per le materie prime anche importate da Stati terzi deve essere disponibile un certificato di conformita' alle norme di buona fabbricazione rilasciato all'officina di produzione dalle Autorita' competenti di uno Stato dell'Unione europea. Per le domande di AIC presentate ai sensi del capo V, titolo III del presente decreto e ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la messa a disposizione del certificato non e' obbligatoria, fatto salvo quanto previsto dalle relative linee guida. Sono fatti salvi eventuali accordi di mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi stipulati dall'Unione europea con Paesi terzi. Per le modalita' operative verra' fatto riferimento a quanto disposto dal testo di tali accordi. Le attività previste dal presente comma vengono svolte nei limiti delle risorse umane e strumentali disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

4. Il possesso da parte del produttore di materie prime di un certificato di conformita' alle norme di buona fabbricazione rilasciato da un'Autorita' competente nell'ambito della Comunita' europea non esonera l'importatore o il produttore del medicinale finito dalla responsabilita' dell'esecuzione di controlli sulla materia prima e dalle verifiche sul produttore.

Art. 55.

Autorizzazione all'importazione di medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 del presente decreto si applicano anche alle importazioni di medicinali in provenienza da Paesi terzi.

2. Gli articoli 50, 51 e 52 non si applicano quando si tratta di medicinali che provengono da Paesi con i quali la Comunita' europea

ha concluso accordi atti a garantire che il produttore applica norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dalla Comunita' e che i controlli di cui all'articolo 52, comma 8, lettera b), sono stati eseguiti nel paese di esportazione, fatto salvo quanto disposto dagli accordi di mutuo riconoscimento.

Art. 56.

Casi particolari di medicinali provenienti da altri Stati membri

1. Quando i medicinali provenienti da altro Stato membro sono prodotti da Paesi terzi, ciascun lotto di medicinale deve essere accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione dello Stato comunitario di provenienza.

2. L'obbligo di cui al comma 1 si applica anche nelle ipotesi in cui il medicinale e' stato prodotto in uno Stato membro della Comunita' europea, ma poi esportato e reimportato nello stesso o in altro Stato membro.

Art. 57.

Medicinali omeopatici

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

Capo II

Linee guida sulle norme di buona fabbricazione

Art. 58.

Campo d'applicazione

1. Il presente capo fissa i principi e le linee guida relative alle norme di buona fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui produzione e' soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 50 e dei medicinali sperimentali per uso umano la cui produzione e' soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Art. 59.

Definizioni

1. Ai fini del presente capo valgono le seguenti definizioni:

a) medicinale sperimentale: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i medicinali che hanno gia' ottenuto un'AIC ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

b) assicurazione della qualita' farmaceutica: la somma di tutte le precauzioni messe in atto per garantire che i medicinali o i medicinali sperimentali abbiano la qualita' richiesta per l'uso cui sono destinati;

c) norme di buona fabbricazione: le regole tecniche relative all'assicurazione della qualita' che garantiscono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualita' adeguate all'uso cui sono destinati;

d) mascheramento: oscuramento intenzionale dell'identita' di un

medicinale sperimentale secondo le istruzioni del promotore della sperimentazione, così come definito al comma 1, lettera e), dell'articolo 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

e) smascheramento: rivelazione dell'identità di un medicinale mascherato.

2. Nel presente capo con il termine medicinale senza ulteriori specificazioni si intende il medicinale diverso dal medicinale sperimentale, come definito al comma 1, lettera a).

Art. 60.

Linee guida comunitarie

1. Per interpretare i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, i produttori e le autorità competenti tengono conto delle linee guida dettagliate di cui all'articolo 47, secondo paragrafo, della direttiva 2001/83/CE, pubblicate dalla Commissione nella «Guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali e dei medicinali in fase di sperimentazione».

Art. 61.

Conformità alle norme di buona fabbricazione

1. Il produttore fa sì che le operazioni di produzione sono conformi alle norme di buona fabbricazione e all'autorizzazione alla produzione. Questa disposizione si applica anche ai medicinali destinati esclusivamente all'esportazione.

2. Per i medicinali e i medicinali sperimentali importati da Paesi terzi, l'importatore ne garantisce la rispondenza a norme di produzione almeno equivalenti a quelle in vigore nella Comunità. L'importatore di medicinali garantisce inoltre che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti debitamente autorizzati allo scopo. L'importatore di medicinali sperimentali garantisce che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti notificati alle autorità competenti e da queste abilitati allo scopo.

Art. 62.

Conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione dei medicinali soggetti a un'AIC sono eseguite in conformità alle informazioni fornite nella relativa domanda di autorizzazione approvata dall'AIFA. Per i medicinali sperimentali, il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione rispondono alle informazioni fornite dal promotore della sperimentazione ai sensi dell'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e accettate dalle autorità competenti.

2. Il produttore riesamina a intervalli regolari i propri metodi di produzione alla luce del progresso tecnico e scientifico e dello sviluppo dei medicinali sperimentali. Quando è necessaria una modifica del fascicolo di AIC o della domanda di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, la richiesta di modifica è presentata all'AIFA.

Art. 63.

Sistema di garanzia della qualità

1. Il produttore istituisce e mette in opera un efficace sistema di garanzia della qualità farmaceutica, che implica l'attiva partecipazione del personale direttivo e degli addetti a tutte le

diverse attivita' di produzione, documentazione e controllo.

Art. 64.

Personale

1. In ogni sito produttivo il produttore dispone di sufficiente personale dotato di competenza e qualifiche idonee per realizzare l'obiettivo di garantire la qualita' farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione e della messa in opera delle norme di buona fabbricazione, sono specificati in appositi mansionari. I livelli di responsabilita' sono definiti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del produttore.

3. Al personale di cui al comma 2 sono conferiti i poteri necessari per il corretto esercizio delle sue funzioni.

4. Il personale riceve una formazione iniziale e permanente, di cui e' verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica dell'assicurazione della qualita' e delle norme di buona fabbricazione ed eventualmente su specifici requisiti della produzione dei medicinali sperimentali.

5. Sono organizzati e seguiti corsi di igiene adeguati alle attivita' da svolgere. Essi riguardano soprattutto la salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

Art. 65.

Stabilimenti e impianti

1. Nel rispetto, comunque, delle norme vigenti in materia urbanistica, ambientale, di sicurezza e sanitaria, l'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'ampliamento, la ristrutturazione e la manutenzione degli stabilimenti e degli impianti di produzione sono adeguati alle attivita' che vi dovranno essere svolte.

2. Gli stabilimenti e gli impianti di produzione sono organizzati, progettati e fatti funzionare in modo da minimizzare i rischi di errore e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni crociate e, in genere, effetti deleteri sulla qualita' del prodotto.

3. Gli stabilimenti e gli impianti da usare in fasi del processo produttivo decisive per la qualita' dei prodotti sono sottoposti a qualifica e convalida, cosi' come disciplinate nella pubblicazione richiamata nell'articolo 60.

Art. 66.

Documentazione

1. Il produttore istituisce e aggiorna un sistema di documentazione basato su specifiche, formule di produzione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita. La documentazione e' chiara, veritiera, aggiornata. Il produttore tiene a disposizione procedure prestabilite e condizioni della produzione generale e i documenti specifici alla produzione di ciascun lotto. Tale insieme di documenti permette di ricostruire l'iter di produzione di ogni lotto e le modifiche introdotte durante lo sviluppo di un medicinale sperimentale. La documentazione sui lotti di un medicinale e' conservata per almeno un anno dalla data di scadenza dei lotti cui si riferisce o per almeno cinque anni dal rilascio degli attestati di cui all'articolo 52, comma 8, lettera c), se questo termine e' piu' lungo. Per i medicinali sperimentali, la documentazione dei lotti e'

conservata per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto e' stato usato. Il promotore della sperimentazione o, se e' diverso, il titolare dell'AIC e' responsabile della conservazione dei documenti necessari a tale autorizzazione ai sensi dell'allegato I del presente decreto se necessari a un'autorizzazione successiva.

2. Se, in luogo di documenti scritti, si utilizzano sistemi di documentazione fotografica, di elaborazione elettronica o d'altro tipo, il produttore convalida preventivamente i sistemi, provando che i dati verranno adeguatamente memorizzati per il periodo previsto. I dati memorizzati da tali sistemi sono resi disponibili in forma semplice e leggibile e forniti alle autorita' competenti su loro richiesta. I dati memorizzati in forma elettronica sono protetti contro perdite o danneggiamenti, per esempio mediante metodi quali la duplicazione o la produzione di copie di riserva trasferite su altri sistemi di stoccaggio; e', inoltre, conservata traccia delle modifiche apportate ai dati.

Art. 67. Produzione

1. Le varie operazioni di produzione sono effettuate secondo istruzioni e procedure prestabilite e in base alle norme di buona fabbricazione. Risorse adeguate e sufficienti sono destinate ai controlli durante la produzione. Deviazioni dalle procedure e difetti di produzione sono documentati e accuratamente investigati.

2. Adeguati provvedimenti tecnico-organizzativi sono presi per evitare contaminazioni crociate e frammischiamenti. Per i medicinali sperimentali particolare attenzione e' prestata alla manipolazione dei prodotti durante e dopo ogni operazione di mascheramento.

3. Per i medicinali, ogni nuova produzione o modifica importante alla produzione di un medicinale e' convalidata. Fasi critiche dei processi produttivi formano regolarmente oggetto di nuova convalida.

4. Per i medicinali sperimentali e' eventualmente convalidato l'intero processo di produzione tenendo conto della fase di sviluppo del prodotto. Sono convalidate almeno le fasi piu' importanti, per esempio la sterilizzazione. Tutte le fasi di progettazione e sviluppo del processo produttivo sono minuziosamente documentate.

Art. 68. Controllo di qualita'

1. Il produttore istituisce e mantiene un sistema di controllo della qualita' posto sotto la responsabilita' di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione. Tale persona dispone o puo' accedere a uno o piu' laboratori di controllo della qualita' dotati di personale adeguato e di strumenti idonei ad analizzare e testare le materie prime, i materiali da imballaggio e i prodotti intermedi e finali.

2. Per i medicinali, compresi quelli importati da Paesi terzi, puo' essere fatto ricorso a laboratori esterni, ai sensi dell'articolo successivo e del secondo periodo del comma 2 dell'articolo 30.

3. Per i medicinali sperimentali, il promotore della sperimentazione fa si' che il laboratorio esterno sia conforme ai requisiti descritti nella domanda di autorizzazione della sperimentazione, di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Quando i prodotti sono importati da paesi terzi, le analisi non sono obbligatorie, ferma restando la responsabilita' dell'importatore di verificare che essi siano prodotti e controllati secondo standard almeno equivalenti a quelli

previsti dalle normative comunitarie.

4. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio o dell'utilizzazione per sperimentazione clinica, il sistema di controllo della qualita' tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come le condizioni di produzione, i controlli nel corso del processo, l'esame dei documenti di produzione, la conformita' del prodotto alle specifiche e dell'imballaggio definitivo.

5. I campioni di ogni lotto di medicinale finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza. Per i medicinali sperimentali, campioni sufficienti di ogni lotto di prodotto sfuso e delle principali componenti d'imballaggio usate per ogni lotto di prodotto finito sono conservati, per almeno due anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto e' stato usato, qualunque sia il periodo piu' lungo. I campioni delle materie prime usate nel processo di produzione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno due anni dal rilascio del lotto del medicinale. Tale periodo puo' essere abbreviato se il periodo di stabilita' della materia prima, indicato nella specifica che la riguarda, e' piu' breve. Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle autorita' competenti. Con l'approvazione dell'AIFA possono essere definite altre condizioni di campionamento e di conservazione delle materie prime e di taluni medicinali quando sono prodotti singolarmente o in piccola quantita', o il loro immagazzinamento solleva particolari problemi.

Art. 69.

Appalto di operazioni

1. Ogni operazione di produzione o operazione collegata, affidata contrattualmente a terzi, forma oggetto di un contratto scritto.

2. Il contratto definisce chiaramente le responsabilita' delle parti e in particolare l'obbligo dell'appaltatore di rispettare le norme di buona fabbricazione e il modo in cui la persona qualificata, responsabile della certificazione di ciascun lotto, deve esercitare le proprie funzioni.

3. L'appaltatore non puo' subappaltare alcun lavoro affidatogli senza una autorizzazione scritta del committente.

4. L'appaltatore rispetta i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione e si sottopone alle ispezioni effettuate dalle autorita' competenti di cui all'articolo 53, comma 1, lettera a), e all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Art. 70.

Reclami, ritiri del medicinale e smascheramento d'emergenza

1. Per i medicinali, il produttore mette in opera un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali gia' nella rete di distribuzione. Egli registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri dal mercato, ad anormali limitazioni delle forniture e, nei limiti del possibile, indica i Paesi di destinazione. I ritiri dal mercato sono effettuati in conformita' alle disposizioni di cui all'articolo 34, comma 7.

2. Per i medicinali sperimentali, il produttore istituisce, insieme al promotore della sperimentazione, un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali sperimentali gia' distribuiti. Egli registra ed esamina ogni reclamo riguardante difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri o ad anormali

limitazioni delle forniture. Per i medicinali sperimentali sono indicati tutti i centri di sperimentazione e, nei limiti del possibile, anche i Paesi di destinazione. In caso di medicinale sperimentale di cui sia stata rilasciata l'AIC, il produttore di tale medicinale, insieme al promotore della sperimentazione, informa il titolare dell'AIC di ogni possibile difetto del medicinale autorizzato.

3. Se necessario ad accelerare un ritiro di cui al comma 2, il promotore della sperimentazione predispone una procedura per lo smascheramento urgente di medicinali mascherati. La procedura garantisce che l'identita' del medicinale mascherato sia rivelata solo nella misura del necessario.

Art. 71. Autoispezione

1. In seno al sistema di assicurazione della qualita', il produttore effettua ripetute autoispezioni per controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e proporre i necessari correttivi. Le autoispezioni sono registrate come pure tutti i successivi correttivi.

Art. 72. Etichettatura

1. L'etichettatura di un medicinale sperimentale deve garantire la tutela del soggetto e la tracciabilita', deve consentire l'identificazione del medicinale e dello studio clinico e permettere l'uso adeguato del medicinale sperimentale.

Titolo V ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Art. 73. Etichettatura

1. L'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali reca le indicazioni seguenti:

a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, aggiungendo se appropriato il termine «prima infanzia», «bambini» o «adulti»; quando il medicinale contiene fino a tre sostanze attive, e solo quando la denominazione e' un nome di fantasia, esso e' seguito dalla denominazione comune;

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unita' posologica o, in relazione alla forma farmaceutica, per un dato volume o peso, riportata utilizzando le denominazioni comuni;

c) la forma farmaceutica e il contenuto della confezione espresso in peso, volume o unita' posologiche;

d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi nelle linee guida pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE; tuttavia, se si tratta di un prodotto iniettabile o di una preparazione topica o per uso oculare, tutti gli eccipienti devono essere riportati;

e) la modalita' di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione; in corrispondenza di tale indicazione deve essere riservato uno spazio su cui riportare la posologia prescritta dal medico;

f) l'avvertenza: «Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini»;

g) le avvertenze speciali eventualmente necessarie per il medicinale in questione con particolare riferimento alle controindicazioni provocate dalla interazione del medicinale con bevande alcoliche e superalcoliche, nonché l'eventuale pericolosità per la guida derivante dall'assunzione dello stesso medicinale;

h) il mese e l'anno di scadenza, indicati con parole o numeri;

i) le speciali precauzioni di conservazione, se previste;

l) se necessarie, le precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati dallo stesso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

m) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC, preceduti dall'espressione «Titolare AIC»;

n) il numero dell'AIC;

o) il numero del lotto di produzione;

p) per i medicinali non soggetti a prescrizione, le indicazioni terapeutiche e le principali istruzioni per l'uso del medicinale;

q) il regime di fornitura secondo le disposizioni del titolo VI del presente decreto;

r) il prezzo al pubblico del medicinale, che, limitatamente ai medicinali di cui all'articolo 96, deve essere indicato in conformità a quanto stabilito dall'articolo 1, comma 5, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla legge 26 luglio 2005, n. 149;

s) l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale.

2. In aggiunta alle indicazioni previste dal comma 1, sono riportati, previa autorizzazione dell'AIFA, il nome e l'indirizzo di chi, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale su tutto il territorio nazionale. Tali indicazioni, nonché eventuali simboli ed emblemi relativi allo stesso distributore, non devono impedire la chiara lettura delle indicazioni, dei simboli e degli emblemi concernenti il titolare AIC.

3. Le disposizioni del presente articolo lasciano impregiudicate le disposizioni vigenti concernenti l'adozione di sistemi atti a garantire l'autenticità e la tracciabilità dei medicinali di cui al decreto del Ministro della sanità in data ministeriali 2 agosto 2001, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 20 novembre 2001, n. 270 e al decreto del Ministro della salute in data 15 luglio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 gennaio 2005, n. 2, nonché quelle riguardanti l'etichettatura dei medicinali dispensati a carico del Servizio sanitario nazionale. Il Ministro della salute adotta opportune iniziative dirette ad evitare che l'applicazione delle norme concernenti la bollinatura e la tracciabilità dei medicinali comporti oneri eccessivi per i medicinali a basso costo.

4. L'AIFA assicura il rispetto delle indicazioni dettagliate previste dall'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE, anche per i medicinali autorizzati secondo le disposizioni del regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 74.

Etichettatura per blister e confezionamento primario di piccole dimensioni

1. I confezionamenti primari diversi da quelli previsti ai commi 2 e 3 recano le indicazioni di cui all'articolo 73.

2. Purche' contenuti in un imballaggio esterno conforme a quanto prescritto dagli articoli 73 e 79, i confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister, possono limitarsi a recare le indicazioni seguenti:

- a) la denominazione del medicinale a norma dell'articolo 73, lettera a);
- b) il nome del titolare dell'AIC;
- c) il mese e l'anno di scadenza indicati con parole o numeri;
- d) il numero del lotto di produzione.

3. I confezionamenti primari di piccole dimensioni, sui quali e' impossibile menzionare le informazioni di cui agli articoli 73 e 79, recano almeno le indicazioni seguenti:

- a) la denominazione del medicinale, a norma dell'articolo 73, lettera a), e, se necessario, la via di somministrazione;
- b) la modalita' di somministrazione;
- c) il mese e l'anno di scadenza indicati con parole o numeri;
- d) il numero del lotto di produzione;
- e) il contenuto in peso, in volume o in unita' posologiche.

Art. 75.

Disposizioni particolari a favore di non vedenti e ipovedenti

1. Ad esclusione dei medicinali di cui agli articoli 92 e 94, nonche' di altre ipotesi eventualmente individuate a livello comunitario, la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica ed eventuali altre informazioni essenziali figurano anche in caratteri Braille sull'imballaggio esterno. Il titolare dell'AIC garantisce che il foglio illustrativo e' messo a disposizione, su richiesta delle associazioni dei pazienti, in formati adeguati per i non vedenti e per gli ipovedenti.

2. Il Ministero della salute, d'intesa con le rappresentanze dell'industria farmaceutica e dei soggetti non vedenti e ipovedenti, definisce entro il 31 dicembre 2006 le modalita' per informare i soggetti non vedenti e ipovedenti sul mese e anno di scadenza del prodotto e eventuali segnali convenzionali per particolari condizioni d'uso o di conservazione, da riportare sull'imballaggio esterno o in un cartoncino pieghevole, o da rendere comunque facilmente accessibile ai non vedenti o ipovedenti con altra modalita', inserito nella confezione.

3. Con decreto del Ministro della salute, con la procedura di cui al comma 2, sono stabilite le modalita' di attuazione del secondo periodo del comma 1, anche tenendo conto di esperienze volontarie gia' poste in essere su parte del territorio nazionale. Nelle more dell'emanazione del decreto ministeriale, sono osservate le linee guida emanate dalla Commissione europea.

Art. 76.

Obbligo del foglio illustrativo

1. E' obbligatorio includere, nell'imballaggio esterno dei medicinali, un foglio illustrativo, salvo il caso in cui tutte le informazioni richieste dagli articoli 74 e 77 figurano direttamente sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario.

Art. 77.

Contenuto del foglio illustrativo

1. Il foglio illustrativo e' redatto in conformita' al riassunto delle caratteristiche del prodotto; esso contiene, nell'ordine seguente:

- a) per l'identificazione del medicinale:
 - 1) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso e' indicato per prima infanzia, bambini o adulti; quando il medicinale contiene

un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

2) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attivita', redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;

b) le indicazioni terapeutiche;

c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

1) controindicazioni;

2) appropriate precauzioni d'uso;

3) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, alimenti), che possono influire sull'azione del medicinale;

4) avvertenze speciali;

d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e, in particolare:

1) posologia;

2) modo e, se necessario, via di somministrazione;

3) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale puo' o deve essere somministrato, e all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto;

4) durata del trattamento, se deve essere limitata;

5) azioni da compiere in caso di dose eccessiva (ad esempio: descrizione dei sintomi di riconoscimento e dell'intervento di primo soccorso);

6) condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o piu' dosi;

7) indicazione, se necessario, del rischio di effetti conseguenti alla sospensione del medicinale;

8) specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere opportuni chiarimenti sull'uso del medicinale;

e) una descrizione degli effetti indesiderati che si possono verificare con il normale uso del medicinale e, se necessario, delle misure da adottare; il paziente dovrebbe essere espressamente invitato a comunicare al proprio medico o farmacista qualsiasi effetto indesiderato non descritto nel foglio illustrativo;

f) un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, seguito dagli elementi sottospecificati:

1) un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;

2) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;

3) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;

4) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonche' la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale;

5) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unita' posologiche, per ogni presentazione del medicinale;

6) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;

7) il nome e l'indirizzo del produttore;

g) quando il medicinale e' autorizzato ai sensi del capo V del titolo III con nomi diversi negli Stati membri della Comunita' europea interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;

h) la data in cui il foglio illustrativo e' stato revisionato l'ultima volta.

2. In aggiunta alle indicazioni previste dal comma 1, e' lecito riportare, previa autorizzazione dell'AIFA, il nome e l'indirizzo di chi, in base a uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale su tutto il

territorio nazionale. Tali indicazioni, nonché eventuali simboli ed emblemi relativi allo stesso distributore, devono avere dimensioni inferiori alle indicazioni, simboli ed emblemi concernenti il titolare AIC.

3. La lista prevista al comma 1, lettera c):

a) tiene conto della situazione particolare di determinate categorie di utilizzatori (bambini, donne in stato di gravidanza o che allattano, anziani, pazienti con determinate condizioni patologiche);

b) menziona all'occorrenza i possibili effetti sulla capacità di guidare un veicolo o di azionare macchinari;

c) contiene l'elenco di almeno tutti gli eccipienti che è importante conoscere per un uso efficace e sicuro del medicinale e che sono previsti nelle linee guida pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE.

4. Il foglio illustrativo riflette il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che esso è leggibile, chiaro e di facile impiego.

5. L'AIFA verifica il rispetto della disposizione recata dal comma 4 in occasione del rilascio dell'AIC, nonché in occasione delle successive variazioni che comportano una significativa modifica del foglio illustrativo.

Art. 78.

Modifiche dell'etichettatura e del foglio illustrativo compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

1. Qualunque proposta di modifica di un elemento relativo all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro novanta giorni dalla data di presentazione della domanda. La mancata pronuncia dell'AIFA non esclude, comunque, la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC.

2. Il Ministero della salute, su proposta dell'AIFA, sentite le categorie interessate, individua modalità per rendere immediatamente disponibili al consumatore le modifiche approvate del foglio illustrativo nei limiti delle risorse umane e strumentali disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 79.

Segni o pittogrammi

1. L'imballaggio esterno e il foglio illustrativo possono, previa autorizzazione dell'AIFA, riportare segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite alcune informazioni di cui agli articoli 73 e 77, comma 1, nonché altre informazioni compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale.

Art. 80.

Lingua utilizzata

1. Almeno le indicazioni di cui agli articoli 73, 77, 79 sono redatte in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Esse debbono essere comunque compatibili con il riassunto delle caratteristiche del prodotto. La versione del foglio illustrativo in

lingua tedesca puo' essere resa disponibile all'acquirente in farmacia all'atto della vendita del medicinale secondo modalita' da stabilire con decreto del Ministro della salute, anche tenendo conto di esperienze volontarie gia' poste in essere su parte del territorio nazionale.

2. Per alcuni medicinali orfani, su domanda motivata del richiedente, l'AIFA puo' autorizzare che le indicazioni di cui all'articolo 73 siano redatte soltanto in una delle lingue ufficiali della Comunita'.

3. L'uso complementare di lingue estere e' ammesso purché i relativi testi siano esattamente corrispondenti a quelli in lingua italiana. Il titolare dell'AIC del medicinale che intende avvalersi di tale facolta' deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione dello stesso la traduzione giurata dei testi in lingue estere.

4. Se il medicinale non e' destinato ad essere fornito direttamente al paziente, l'AIFA puo' dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo e di redigere il foglio illustrativo in lingua italiana e, per i medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

Art. 81.

Caratteristiche generali delle informazioni riportate nel foglio illustrativo e nelle etichettature

1. Le informazioni di cui al presente titolo sono riportate in modo da risultare facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili.

2. Il foglio illustrativo, in particolare, deve consentire all'utilizzatore di usare correttamente il medicinale, se necessario ricorrendo all'ausilio di operatori sanitari.

Art. 82.

Conseguenze in caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo

1. In caso d'inosservanza delle disposizioni del presente titolo, l'AIFA, con provvedimento motivato, intima al titolare dell'AIC l'adeguamento dell'etichettatura o del foglio illustrativo, stabilendo un termine per l'adempimento. In caso di mancata ottemperanza entro il termine indicato, l'AIFA puo' sospendere l'AIC del medicinale fino all'adempimento. La sospensione e' notificata all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente e del termine entro cui essi possono essere proposti.

2. Fermo restando l'obbligo di adeguare l'etichettatura e il foglio illustrativo dei nuovi lotti di produzione alle prescrizioni del presente decreto, le confezioni gia' in commercio conformi alle previgenti disposizioni possono essere vendute fino alla data di scadenza, fatti salvi i provvedimenti adottati a tutela della salute pubblica.

Art. 83.

Disposizioni particolari per l'etichettatura dei medicinali contenenti radionuclidi

1. L'imballaggio esterno ed il contenitore dei medicinali contenenti radionuclidi sono etichettati in conformita' delle norme sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi emanate

dall'Agenzia internazionale dell'energia atomica. Inoltre, l'etichettatura e' conforme ai commi 2 e 3.

2. L'etichettatura del contenitore blindato di protezione deve riportare le indicazioni richieste all'articolo 73. Inoltre l'etichettatura del contenitore di protezione deve spiegare chiaramente tutti i codici usati sul flaconcino, indicando, se occorre, per una determinata ora e data, la quantita' totale o unitaria di radioattivita' ed il numero di capsule o, per i liquidi, il numero di millilitri contenuti nel contenitore.

3. L'etichettatura del contenitore deve riportare le informazioni seguenti:

- a) il nome o il codice del medicinale, compreso il nome o il simbolo chimico del radionuclide;
- b) l'identificazione del lotto e la data di scadenza;
- c) il simbolo internazionale della radioattivita';
- d) il nome e l'indirizzo del produttore;
- e) la quantita' di radioattivita' come specificato al comma 2.

Art. 84.

Foglio illustrativo di radiofarmaci, generatori di radionuclidi, kit di radionuclidi, precursori di radionuclidi.

1. L'autorita' competente verifica che nell'imballaggio dei radiofarmaci e dei generatori, dei kit e dei precursori di radionuclidi sia allegato un foglio illustrativo contenente istruzioni dettagliate. Il testo di questo foglio illustrativo e' redatto in conformita' dell'articolo 77. Esso riporta inoltre le precauzioni che l'operatore e il paziente devono prendere durante la preparazione e la somministrazione del medicinale, nonche' le particolari precauzioni da prendere per lo smaltimento della confezione e del contenuto non utilizzato.

Art. 85.

Disposizioni particolari per l'etichettatura e il foglio illustrativo di medicinali omeopatici

1. Senza pregiudizio delle disposizioni del comma 2, i medicinali omeopatici sono etichettati in conformita' al presente titolo e contraddistinti dall'indicazione della loro natura omeopatica apposta in caratteri chiari e leggibili.

2. L'etichettatura ed eventualmente il foglio illustrativo dei medicinali omeopatici di cui agli articoli 16 e 20 recano obbligatoriamente ed esclusivamente le indicazioni seguenti:

- a) Dicitura: «medicinale omeopatico» in grande evidenza, seguita dalla frase: «senza indicazioni terapeutiche approvate»;
- b) denominazione scientifica del ceppo o dei ceppi omeopatici o, in mancanza di questa, la denominazione scientifica del materiale o dei materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o altra denominazione figurante in una farmacopea, accompagnata dalla denominazione propria della tradizione omeopatica seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, comma 1, lettera d); se il medicinale omeopatico e' composto da due o piu' ceppi omeopatici, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica puo' essere completata da un nome di fantasia;
- c) nome e indirizzo del titolare della registrazione e, se diverso, del produttore;
- d) modalita' di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;
- e) mese e anno di scadenza indicati con parole o numeri;
- f) forma farmaceutica;

- g) contenuto della confezione, in peso, volume o in unita' di somministrazione;
- h) eventuali precauzioni particolari da prendere per la conservazione del medicinale;
- i) avvertenza speciale, se il medicinale lo richiede;
- l) numero del lotto di produzione;
- m) numero di registrazione;
- n) un'avvertenza all'utilizzatore di consultare un medico se i sintomi persistono;
- o) prezzo del medicinale;
- p) dicitura: «medicinale non a carico del Servizio sanitario nazionale».

Art. 86.

Aggiornamento delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo

1. Le disposizioni del presente titolo riguardanti i contenuti dell'etichettatura e del foglio illustrativo dei medicinali possono essere aggiornati su proposta o previa consultazione dell'AIFA, con decreto del Ministro della salute, in conformita' alle disposizioni comunitarie.

Titolo VI

CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLA FORNITURA

Art. 87.

Classi dei medicinali ai fini della fornitura

1. All'atto del rilascio dell'AIC o successivamente, previa nuova valutazione dell'AIFA, anche su istanza del richiedente, i medicinali sono classificati in una o piu' delle seguenti categorie:

- a) medicinali soggetti a prescrizione medica;
- b) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;
- c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;
- d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
 - 1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;
 - 2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile;
 - 3) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista;
- e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
 - 1) medicinali da banco o di automedicazione;
 - 2) restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica.

Art. 88.

Medicinali soggetti a prescrizione medica

1. I medicinali sono soggetti a prescrizione medica quando:
- a) possono presentare un pericolo, direttamente o indirettamente, anche in condizioni normali di utilizzazione, se sono usati senza controllo medico;
 - b) sono utilizzati spesso, e in larghissima misura, in modo non corretto e, di conseguenza, con rischio di un pericolo diretto o indiretto per la salute;
 - c) contengono sostanze o preparazioni di sostanze la cui attivita' o le cui reazioni avverse richiedono ulteriori indagini;
 - d) sono destinati ad essere somministrati per via parenterale,

fatte salve le eccezioni stabilite dal Ministero della salute, su proposta o previa consultazione dell'AIFA.

2. I medicinali di cui al comma 1, quando non hanno le caratteristiche dei medicinali previsti dagli articoli 89, 92 e 94, devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, sul confezionamento primario la frase: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica».

3. La ripetibilita' della vendita di medicinali di cui al comma 2 e' consentita, salvo diversa indicazione del medico prescrivente, per un periodo non superiore a sei mesi a partire dalla data della compilazione della ricetta e comunque per non piu' di dieci volte. L'indicazione da parte del medico di un numero di confezioni superiori all'unita' esclude la ripetibilita' della vendita. Sono in ogni caso fatte salve le diverse prescrizioni stabilite, con riferimento a particolari tipologie di medicinali, con decreto del Ministro della salute.

Art. 89.

Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

1. Sono soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta i medicinali che, presentando una o piu' delle caratteristiche previste dall'articolo 88, comma 1, possono determinare, con l'uso continuato, stati tossici o possono comportare, comunque, rischi particolarmente elevati per la salute.

2. I medicinali di cui al comma 1 devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, sul confezionamento primario la frase «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta».

3. Le ricette mediche relative ai medicinali di cui al comma 1 hanno validita' limitata a trenta giorni; esse devono essere ritirate dal farmacista, che e' tenuto a conservarle per sei mesi, se non le consegna all'autorita' competente per il rimborso del prezzo a carico del Servizio sanitario nazionale. Decorso tale periodo il farmacista distrugge le ricette con modalita' atte ad escludere l'accesso di terzi ai dati in esse contenuti.

4. Il medico e' tenuto ad indicare sulla ricetta relativa a medicinali disciplinati dal presente articolo il codice fiscale del paziente; nei casi in cui disposizioni di carattere speciale esigono la riservatezza dei trattamenti, si applicano le relative procedure.

5. La ricetta, che deve comunque contenere, stampata o apposta con timbro, la chiara indicazione del medico prescrivente e della struttura da cui lo stesso dipende, non ha validita' ove sia priva degli elementi di cui al comma 4 ovvero della data, della firma del medico e dei dati relativi alla esenzione.

Art. 90.

Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica speciale sono i medicinali per i quali il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, prevede specifiche modalita' di distribuzione e prescrizione.

2. Ferma restando la disciplina del testo unico richiamato al comma 1, i medicinali soggetti a prescrizione medica speciale possono essere sottoposti anche ad altre limitazioni previste dal presente decreto e dalle disposizioni che ne assicurano l'attuazione.

Art. 91.

Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa

1. I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa sono i medicinali la cui prescrizione o la cui utilizzazione e' limitata a taluni medici o a taluni ambienti, in conformita' di quanto disciplinato dagli articoli 92, 93 e 94.

Art. 92.

Medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili

1. I medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero sono i medicinali che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovativita', per modalita' di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica, non possono essere utilizzati in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di strutture ospedaliere.

2. Tenuto conto delle caratteristiche dei medicinali, l'AIFA puo' stabilire che l'uso dei medicinali previsti dal comma 1 e' limitato a taluni centri ospedalieri o, invece, e' ammesso anche nelle strutture di ricovero a carattere privato.

3. I medicinali disciplinati dal presente articolo devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario le frasi: «Uso riservato agli ospedali. Vietata la vendita al pubblico». Nelle ipotesi previste dal comma 2 la prima frase e' modificata in rapporto all'impiego autorizzato del medicinale.

4. I medicinali disciplinati dal presente articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Art. 93.

Medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti

1. I medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti sono i medicinali che, sebbene utilizzabili anche in trattamenti domiciliari, richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, o che la diagnosi stessa e, eventualmente, il controllo in corso di trattamento sono riservati allo specialista.

2. I medicinali di cui al comma 1 devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario, dopo le frasi: «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica», o «Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta», la specificazione del tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione.

Art. 94.

Medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista

1. I medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio sono i medicinali che, per loro caratteristiche farmacologiche e modalita' di impiego, sono destinati ad essere utilizzati direttamente dallo specialista durante la visita ambulatoriale.

2. Lo specialista puo' utilizzare un medicinale di cui al comma 1 presso il domicilio del paziente, soltanto se la somministrazione dello stesso non necessita di particolari attrezzature ambulatoriali.

3. I medicinali disciplinati dal presente articolo devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario le frasi: «Uso riservato a...», con specificazione dello specialista autorizzato all'impiego del medicinale, e «Vietata la vendita al pubblico».

4. I medicinali disciplinati dal presente articolo possono essere forniti dai produttori e dai grossisti direttamente agli specialisti autorizzati ad impiegarli.

Art. 95.

Accertamenti sull'osservanza delle disposizioni in materia di classificazione

1. Le ASL verificano a campione il rispetto da parte dei farmacisti delle disposizioni del presente titolo, informando dell'esito della verifica il Ministero della salute e l'AIFA.

Art. 96.

Medicinali non soggetti a prescrizione

1. I medicinali non soggetti a prescrizione sono quelli che non rispondono ai criteri di cui agli articoli da 88 a 94.

2. Il farmacista puo' dare consigli al cliente, in farmacia, sui medicinali di cui al comma 1. Gli stessi medicinali possono essere oggetto di pubblicita' presso il pubblico se hanno i requisiti stabiliti dalle norme vigenti in materia e purché siano rispettati i limiti e le condizioni previsti dalle stesse norme.

3. Se il medicinale e' classificato nella classe c-bis di cui all'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, in etichetta deve essere riportata la dicitura «medicinale di automedicazione». Nei rimanenti casi deve essere riportata la dicitura «medicinale non soggetto a prescrizione medica».

4. L'imballaggio esterno dei medicinali previsti dal presente articolo, reca un bollino di riconoscimento che ne permette la chiara individuazione da parte del consumatore, conforme al decreto del Ministro della salute in data 1° febbraio 2002, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 33 dell'8 febbraio 2002.

Art. 97.

Pubblicazione dell'elenco dei medicinali secondo la classificazione ai fini della fornitura

1. Entro il mese di febbraio di ogni anno, l'AIFA procede alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana di tutti i medicinali dei quali e' autorizzata l'immissione in commercio, con la specificazione per ciascuno di essi della classe di appartenenza prevista dal presente titolo.

2. Ogni anno l'AIFA comunica alla Commissione europea e agli altri Stati membri della Comunita' europea le modifiche apportate all'elenco di cui al comma 1, limitatamente ai medicinali la cui fornitura e' soggetta all'obbligo di prescrizione medica, precisandone la classificazione.

Art. 98.

Tutela delle prove e delle sperimentazioni finalizzate ad una

modifica della classificazione

1. Quando una modifica della classificazione di un medicinale e' stata autorizzata in base a prove precliniche o sperimentazioni cliniche significative, l'AIFA, per un anno dalla data di tale autorizzazione, non tiene conto di tali prove precliniche o sperimentali ai fini dell'esame della domanda di classificazione di un altro medicinale a base della stessa sostanza presentata da diverso richiedente o titolare.

Titolo VII DISTRIBUZIONE ALL'INGROSSO DI MEDICINALI

Art. 99.

Ambito di applicazione

1. Il presente titolo disciplina la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano, nonche' delle materie prime farmacologicamente attive.

2. L'attivita' di distribuzione all'ingrosso sul territorio nazionale di medicinali puo' riguardare unicamente medicinali per cui e' stata rilasciata una AIC ai sensi del presente decreto o del regolamento (CE) n. 726/2004.

3. Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'AIC, il quale intende importare un medicinale da un altro Stato membro ne da' comunicazione al titolare dell'AIC, al Ministero della salute e all'AIFA almeno quarantacinque giorni prima di provvedere alla distribuzione di detto medicinale.

Art. 100.

Autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali

1. La distribuzione all'ingrosso di medicinali e' subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla regione o dalla provincia autonoma ovvero dalle altre autorita' competenti, individuate dalla legislazione delle regioni o delle province autonome.

2. Le attivita' di distribuzione all'ingrosso di medicinali e quella di fornitura al pubblico di medicinali in farmacia sono fra loro incompatibili.

3. L'autorizzazione di cui al comma 1 non e' richiesta se l'interessato e' in possesso dell'autorizzazione alla produzione prevista dall'articolo 50 a condizione che la distribuzione all'ingrosso e' limitata ai medicinali, comprese le materie prime farmacologicamente attive, oggetto di tale autorizzazione.

4. Il possesso dell'autorizzazione ad esercitare l'attivita' di grossista di medicinali non dispensa dall'obbligo di possedere l'autorizzazione alla produzione ottenuta in conformita' al titolo IV, e di rispettare le condizioni stabilite al riguardo, anche quando l'attivita' di produzione o di importazione e' esercitata a titolo di attivita' collaterale.

5. E' esclusa dall'ambito di applicazione del presente titolo l'attivita' di intermediazione del commercio all'ingrosso che non comporta acquisto o cessione di medicinali all'ingrosso.

6. Le bombole e gli altri contenitori di ossigeno, ed eventualmente di altri gas medicinali da individuarsi con decreto del Ministro della salute, possono essere forniti direttamente al domicilio dei pazienti, alle condizioni stabilite dalle disposizioni regionali.

Art. 101.

Requisiti richiesti per l'ottenimento dell'autorizzazione

1. Per ottenere l'autorizzazione, il richiedente deve soddisfare le condizioni seguenti:

a) disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei, sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;

b) disporre di adeguato personale nonché di una persona responsabile, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale, che non abbia riportato condanne penali per reati contro il patrimonio o comunque connessi al commercio di medicinali non conforme alle disposizioni del presente decreto, né condanne penali definitive di almeno due anni per delitti non colposi;

c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'articolo 104.

2. La persona responsabile di cui alla lettera b) del comma 1 deve svolgere la propria attività a carattere continuativo nella sede indicata nell'autorizzazione con un orario compatibile con le necessità derivanti dalle dimensioni dell'attività di distribuzione espletata.

3. La responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona, purché l'attività da questa svolta in ciascun magazzino sia compatibile con quanto previsto al comma 2.

Art. 102.

Distribuzione all'ingrosso esercitata in più magazzini

1. Per esercitare la distribuzione all'ingrosso mediante più magazzini, dislocati in differenti regioni, l'interessato deve ottenere distinte autorizzazioni, inoltrando domanda a ciascuna autorità competente.

Art. 103.

Procedura di autorizzazione

1. Entro novanta giorni dalla presentazione della domanda di autorizzazione, l'autorità competente comunica all'interessato l'esito della stessa. Se i dati forniti dall'interessato non sono sufficienti a dimostrare il rispetto delle condizioni previste dall'articolo 101, la stessa autorità può richiedere le necessarie integrazioni; in tale caso il termine di novanta giorni è sospeso fino alla presentazione dei dati complementari richiesti.

2. L'autorizzazione, da rilasciarsi previa ispezione del magazzino, deve specificare:

a) la sede del magazzino;

b) le generalità della persona responsabile, ai sensi dell'articolo 101;

c) i medicinali o il tipo di medicinali che possono essere oggetto dell'attività di distribuzione all'ingrosso, in relazione alle attrezzature di cui dispone il magazzino;

d) il territorio geografico entro il quale il grossista ha dichiarato di essere in grado di operare nel rispetto del disposto del comma 2 dell'articolo 105.

3. Contemporaneamente alla notifica all'interessato, l'autorità competente provvede ad inviare copia dell'autorizzazione al Ministero della salute.

4. In caso di diniego dell'autorizzazione, che deve essere in ogni caso motivato, sono comunicati agli interessati i mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e il termine entro cui il

ricorso puo' essere proposto.

Art. 104.

Obblighi e facolta' del titolare dell'autorizzazione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali e' tenuto a:

a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'articolo 101, comma 1, lettera a), accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;

b) approvvigionarsi di medicinali unicamente da persone o societa' che possiedono esse stesse l'autorizzazione ovvero sono esonerate dall'obbligo di possederla ai sensi dell'articolo 100, comma 3; tale obbligo riguarda anche le forniture provenienti da altri Paesi della Comunita' europea, compatibilmente con le legislazioni ivi vigenti;

c) fornire medicinali unicamente a persone, societa' o enti che possiedono essi stessi l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di medicinali, ovvero sono autorizzati o abilitati ad altro titolo ad approvvigionarsi di medicinali;

d) possedere un piano d'emergenza che assicura l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dall'AIFA o avviata in cooperazione con il produttore o il titolare dell'AIC del medicinale in questione;

e) conservare una documentazione, sotto forma di fatture, oppure sotto forma computerizzata o sotto qualsiasi altra forma idonea, che riporta, per ogni operazione di entrata e di uscita, almeno le informazioni seguenti:

1) data;

2) denominazione del medicinale;

3) quantitativo ricevuto o fornito;

4) numero di lotto per ogni operazione di entrata; detto numero deve essere indicato nella bolla di consegna della merce fornita al grossista;

5) nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;

f) tenere la documentazione di cui alla lettera e) a disposizione delle autorita' competenti, ai fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

g) avvalersi, sia in fase di approvvigionamento, sia in fase di distribuzione dei medicinali, di mezzi idonei a garantire la corretta conservazione degli stessi durante il trasporto, nell'osservanza delle norme tecniche eventualmente adottate dal Ministero della salute, assicurandone l'osservanza anche da parte di terzi;

h) rispondere ai principi e alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali di cui al decreto del Ministro della sanita' in data 6 luglio 1999, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 190 del 14 agosto 1999;

i) assolvere agli obblighi previsti dall'articolo 105.

Art. 105.

Dotazioni minime e fornitura dei medicinali

1. Fatta eccezione per chi importa medicinali e per chi distribuisce esclusivamente materie prime farmacologicamente attive o gas medicinali o medicinali disciplinati dagli articoli 92 e 94, o medicinali di cui detiene l'AIC o la concessione di vendita, il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso e' tenuto a detenere almeno:

a) i medicinali di cui alla tabella 2 allegata alla farmacopea

ufficiale della Repubblica italiana;

b) il novanta per cento dei medicinali in possesso di un'AIC, inclusi i medicinali omeopatici autorizzati ai sensi dell'articolo 18; tale percentuale deve essere rispettata anche nell'ambito dei soli medicinali generici.

2. Il titolare di un'AIC di un medicinale e i distributori di tale medicinale immesso effettivamente sul mercato assicurano, nei limiti delle loro responsabilità, forniture appropriate e continue di tale medicinale alle farmacie e alle persone autorizzate a consegnare medicinali in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti.

3. La fornitura alle farmacie, anche ospedaliere, o agli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico, dei medicinali di cui il distributore è provvisto deve avvenire con la massima sollecitudine e, comunque, entro le dodici ore lavorative successive alla richiesta, nell'ambito territoriale indicato nella dichiarazione di cui all'articolo 103, comma 2, lettera d).

4. Il titolare dell'AIC è obbligato a fornire entro le quarantotto ore, su richiesta delle farmacie, anche ospedaliere, un medicinale che non è reperibile nella rete di distribuzione regionale.

5. Per ogni operazione, il distributore all'ingrosso deve consegnare al destinatario un documento da cui risultano, oltre al proprio nome e indirizzo:

- a) la data;
- b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale;
- c) il quantitativo fornito al destinatario;
- d) il nome e l'indirizzo del destinatario.

Art. 106.

Disposizioni concernenti medicinali particolari

1. I radiofarmaci possono essere ceduti da produttori e grossisti soltanto a grossisti in possesso di autorizzazione a detenere sostanze radioattive, a istituti universitari o a reparti ospedalieri di medicina nucleare.

2. Ove medicinali immunologici o medicinali derivati dal sangue risultano prodotti e posti in commercio in quantità insufficienti a soddisfare in modo ottimale le esigenze terapeutiche, il Ministero della salute, sentita l'AIFA, può adottare disposizioni dirette ad assicurare la migliore utilizzazione dei quantitativi disponibili.

3. Restano ferme le disposizioni sul commercio all'ingrosso contenute nel testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni.

Art. 107.

Individuazione dei canali di distribuzione dei medicinali

1. Le farmacie aperte al pubblico, le farmacie ospedaliere e le altre strutture che detengono medicinali direttamente destinati alla utilizzazione sul paziente devono essere in grado di comunicare sollecitamente alle autorità competenti che ne fanno richiesta le informazioni che consentono di individuare il canale di distribuzione di ciascun medicinale.

Art. 108.

Depositari di medicinali

1. Le disposizioni del presente titolo ad eccezione

dell'articolo 105, comma 1 e 3, disciplinano, per quanto applicabili, anche l'attivita' di coloro che detengono, per la successiva distribuzione, medicinali per uso umano sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'AIC dei medicinali o con loro rappresentanti.

Art. 109.

Ispezioni del Ministero della salute e AIFA

1. Ferme restando le competenze affidate dal presente decreto alle regioni e alle province autonome, il Ministero della salute e l'AIFA possono effettuare in qualsiasi momento ispezioni presso i magazzini e le altre sedi in cui vengono conservati medicinali, per accertamenti attinenti a profili di propria competenza.

2. Su richiesta del Ministero della salute e dell'AIFA le ispezioni di cui al comma 1 possono essere effettuate dalle regioni e dalle province autonome.

Art. 110.

Linee guida in materia di buona pratica di distribuzione

1. Con decreto del Ministro della salute sono aggiornate, in conformita' di nuove disposizioni comunitarie, le buone pratiche di distribuzione dei medicinali di cui all'articolo 104, comma 1, lettera h).

Art. 111.

Obblighi di comunicazione

1. L'autorita' competente che ha concesso l'autorizzazione di cui al comma 1 dell'articolo 100, se modifica, sospende o revoca la stessa, in quanto sono venuti meno i requisiti sulla cui base detta autorizzazione e' stata concessa, informa immediatamente il Ministero della salute inviando copia del provvedimento di sospensione o revoca.

2. Il Ministero della salute, acquisita copia dei provvedimenti di sospensione o revoca di cui al comma 1, adottati dalle regioni e dalle province autonome o dalle autorita' da loro delegate, ne informa la Commissione europea e gli altri Stati membri.

3. Su richiesta della Commissione europea o di uno Stato membro, il Ministero della salute fornisce qualunque informazione utile relativa all'autorizzazione di cui all'articolo 100.

Art. 112.

Medicinali omeopatici

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai distributori di medicinali omeopatici.

Titolo VIII

PUBBLICITA'

Art. 113.

Definizione di pubblicita' dei medicinali e ambito di applicazione

1. Ai fini del presente titolo si intende per «pubblicita' dei medicinali» qualsiasi azione d'informazione, di ricerca della clientela o di esortazione, intesa a promuovere la prescrizione, la

fornitura, la vendita o il consumo di medicinali; essa comprende in particolare quanto segue:

- a) la pubblicita' dei medicinali presso il pubblico;
- b) la pubblicita' dei medicinali presso persone autorizzate a prescriberli o a dispensarli, compresi gli aspetti seguenti:
 - 1) la visita di informatori scientifici presso persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;
 - 2) la fornitura di campioni di medicinali;
 - 3) l'incitamento a prescrivere o a fornire medicinali mediante la concessione, l'offerta o la promessa di vantaggi pecuniari o in natura, ad eccezione di oggetti di valore intrinseco trascurabile;
 - 4) il patrocinio di riunioni promozionali cui assistono persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali;
 - 5) il patrocinio dei congressi scientifici cui partecipano persone autorizzate a prescrivere o a fornire medicinali, in particolare il pagamento delle spese di viaggio e di soggiorno di queste ultime in tale occasione.

2. Non forma oggetto del presente titolo quanto segue:

- a) l'etichettatura e il foglio illustrativo, soggetti alle disposizioni del titolo V;
- b) la corrispondenza necessaria per rispondere a una richiesta precisa e non sollecitata di informazioni su un determinato medicinale;
- c) le informazioni concrete e i documenti di riferimento riguardanti, ad esempio, i cambiamenti degli imballaggi, le avvertenze sugli effetti indesiderati nell'ambito della farmacovigilanza, i cataloghi di vendita e gli elenchi dei prezzi, purché non vi figurino informazioni sul medicinale;
- d) le informazioni relative alla salute umana o alle malattie umane, purché non contengano alcun riferimento, neppure indiretto, a un medicinale.

Art. 114.

Principi fondamentali della disciplina

1. E' vietata qualsiasi pubblicita' di un medicinale per cui non e' stata rilasciata un'AIC, conforme al presente decreto, al regolamento (CE) n. 726/2004 o ad altre disposizioni comunitarie vincolanti.

2. Tutti gli elementi della pubblicita' di un medicinale devono essere conformi alle informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. La pubblicita' di un medicinale:

- a) deve favorire l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprieta';
- b) non puo' essere ingannevole.

Art. 115.

Limiti della pubblicita' presso il pubblico

1. Possono essere oggetto di pubblicita' presso il pubblico medicinali che, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento e, se necessario, con il consiglio del farmacista.

2. E' vietata la pubblicita' presso il pubblico dei medicinali che possono essere forniti soltanto dietro presentazione di ricetta medica o che contengono sostanze psicotrope o stupefacenti; in deroga a tale divieto il Ministero della salute puo' autorizzare campagne di vaccinazione promosse da imprese farmaceutiche.

3. E' vietata la distribuzione al pubblico di medicinali a scopo

promozionale.

4. Fatto salvo quanto previsto nella seconda parte del comma 2 del presente articolo, e' vietata la pubblicita' presso il pubblico di medicinali, la cui dispensazione grava, anche se non totalmente, sul Servizio sanitario nazionale, nonche' dei medicinali di cui alle lettere a), b) e c) dell'articolo 3, comma 1, e all'articolo 5.

5. In pubblicazioni a stampa, trasmissioni radio-televisive e in messaggi non a carattere pubblicitario comunque diffusi al pubblico, e' vietato mostrare in immagini un medicinale o la sua denominazione in un contesto che puo' favorire il consumo del prodotto.

Art. 116.

Caratteristiche e contenuto minimo della pubblicita' presso il pubblico

1. Fatte salve le disposizioni dell'articolo 115, la pubblicita' di un medicinale presso il pubblico:

a) e' realizzata in modo che la natura pubblicitaria del messaggio e' evidente e il prodotto e' chiaramente identificato come medicinale;

b) comprende almeno:

1) la denominazione del medicinale e la denominazione comune della sostanza attiva; l'indicazione di quest'ultima non e' obbligatoria se il medicinale e' costituito da piu' sostanze attive;

2) le informazioni indispensabili per un uso corretto del medicinale;

3) un invito esplicito e chiaro a leggere attentamente le avvertenze figuranti, a seconda dei casi, nel foglio illustrativo o sull'imballaggio esterno; nella pubblicita' scritta l'invito deve risultare facilmente leggibile dal normale punto d'osservazione; nella pubblicita' sulla stampa quotidiana e periodica deve essere, comunque, scritto con caratteri di dimensioni non inferiori al corpo nove.

Art. 117.

Contenuti pubblicitari non consentiti

1. La pubblicita' presso il pubblico di un medicinale non puo' contenere alcun elemento che:

a) fa apparire superflui la consultazione di un medico o l'intervento chirurgico, in particolare offrendo una diagnosi o proponendo una cura per corrispondenza;

b) induce a ritenere l'efficacia del medicinale priva di effetti indesiderati o superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale;

c) induce a ritenere che il medicinale possa migliorare il normale stato di buona salute del soggetto;

d) induce a ritenere che il mancato uso del medicinale possa avere effetti pregiudizievoli sul normale stato di buona salute del soggetto; tale divieto non si applica alle campagne di vaccinazione di cui all'articolo 115, comma 2;

e) si rivolge esclusivamente o prevalentemente ai bambini;

f) comprende una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone largamente note al pubblico;

g) assimila il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo;

h) induce a ritenere che la sicurezza o l'efficacia del medicinale sia dovuta al fatto che si tratta di una sostanza «naturale»;

i) puo' indurre ad una errata autodiagnosi;

l) fa riferimento in modo improprio, impressionante o ingannevole

a attestazioni di guarigione;

m) utilizza in modo improprio, impressionante o ingannevole rappresentazioni visive delle alterazioni del corpo umano dovute a malattie o a lesioni, oppure dell'azione di un medicinale sul corpo umano o su una sua parte.

2. Parimenti, in coerenza con quanto previsto dall'articolo 116, comma 1, lettera a), non e' consentita la divulgazione di messaggi e di testi il cui intento pubblicitario e' occultato dalla ridondanza di altre informazioni.

3. Con decreto del Ministro della salute puo' essere stabilito che i messaggi pubblicitari autorizzati ai sensi dell'articolo 118 contengono il numero di AIC del medicinale.

Art. 118.

Autorizzazione della pubblicita' presso il pubblico

1. Nessuna pubblicita' di medicinali presso il pubblico puo' essere effettuata senza autorizzazione del Ministero della salute, ad eccezione delle inserzioni pubblicitarie sulla stampa quotidiana o periodica che, ferme restando le disposizioni dell'articolo 116, comma 1, si limitano a riprodurre integralmente e senza modifiche le indicazioni, le controindicazioni, le opportune precauzioni d'impiego, le interazioni, le avvertenze speciali, gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo, con l'eventuale aggiunta di una fotografia o di una rappresentazione grafica dell'imballaggio esterno o del confezionamento primario del medicinale.

2. L'autorizzazione e' rilasciata dal Ministero della salute, sentita la Commissione di esperti prevista dall'articolo 201 del testo unico delle leggi sanitarie di cui al regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni.

3. La Commissione di cui al comma 2, nominata dal Ministro della salute, e' costituita da:

a) il Ministro stesso o un suo delegato, che la presiede;

b) due membri appartenenti al Ministero della salute, di cui uno rappresentante della Direzione generale competente in materia di dispositivi medici, un membro in rappresentanza del Ministero delle attivita' produttive, un membro designato dall'AIFA, uno appartenente all'Istituto superiore di sanita', due designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome. La partecipazione ai lavori della Commissione non da' diritto alla corresponsione di alcun emolumento, indennita', compenso o rimborso spese;

c) quattro medici, di cui tre professori universitari di ruolo di prima o di seconda fascia;

d) due farmacisti, uno dei quali designato dalla Federazione degli ordini dei farmacisti italiani.

4. La Commissione e' rinnovata ogni tre anni.

5. Le funzioni di segreteria sono assicurate dal Ministero della salute.

6. Il parere della Commissione non e' obbligatorio nei seguenti casi:

a) se il messaggio pubblicitario non puo' essere autorizzato, risultando in evidente contrasto con le disposizioni degli articoli 114, 115 e 116, comma 1, lettera b), e dell'articolo 117, comma 1, lettere c) ed f);

b) se il messaggio e' destinato ad essere pubblicato sulla stampa quotidiana o periodica, o ad essere diffuso a mezzo radiofonico, ed e' stato approvato da un istituto di autodisciplina formato dalle associazioni maggiormente rappresentative interessate alla diffusione della pubblicita' dei medicinali di automedicazione riconosciuto dal Ministero della salute;

c) se il messaggio costituisce parte di altro già autorizzato su parere della Commissione.

7. Il Ministro della salute, verificata la correttezza delle valutazioni dell'Istituto di cui al comma 6, lettera b), con decreto da pubblicare nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana estende la procedura di cui al predetto comma 6, lettera b), ai messaggi pubblicitari televisivi e cinematografici.

8. Decorsi quarantacinque giorni dalla presentazione della domanda diretta ad ottenere l'autorizzazione alla pubblicità di un medicinale, la mancata comunicazione al richiedente, da parte del Ministero della salute, della non accoglibilità della domanda costituisce, a tutti gli effetti, rilascio dell'autorizzazione richiesta. Nel messaggio pubblicitario deve, conseguentemente, essere riportata l'indicazione: «autorizzazione su domanda del ...» seguita dalla data in cui la domanda di autorizzazione è pervenuta al Ministero della salute.

9. Se, entro i quarantacinque giorni previsti dal comma 8, il Ministero della salute comunica al richiedente che la pubblicità sanitaria oggetto della domanda può essere accolta soltanto con le modifiche specificate nella comunicazione ministeriale, il richiedente è autorizzato a divulgare un messaggio pubblicitario conforme alle modifiche indicate dall'Ufficio. In tale caso nel messaggio deve essere riportata l'indicazione «autorizzazione del ...» seguita dalla data della comunicazione ministeriale.

10. Eventuali provvedimenti del Ministero della salute volti a richiedere la modifica dei messaggi autorizzati ai sensi dei commi 8 e 9 devono essere adeguatamente motivati.

11. I messaggi diffusi per via radiofonica sono esentati dall'obbligo di riferire gli estremi dell'autorizzazione secondo quanto previsto dai commi 8 e 9.

12. Le autorizzazioni alla pubblicità sanitaria dei medicinali hanno validità di ventiquattro mesi, fatta salva la possibilità del Ministero della salute di stabilire, motivatamente, un periodo di validità più breve, in relazione alle caratteristiche del messaggio divulgato. Il periodo di validità decorre dalla data, comunque di non oltre sei mesi posteriore a quella della domanda, indicata dal richiedente per l'inizio della campagna pubblicitaria; in mancanza di tale indicazione, il periodo di validità decorre dalla data dell'autorizzazione. Le autorizzazioni in corso di validità alla data di entrata in vigore del presente decreto, per le quali non sia stato stabilito un termine di validità, decadono decorsi 24 mesi da tale data.

13. Se la pubblicità presso il pubblico è effettuata in violazione delle disposizioni del presente decreto, il Ministero della salute:

a) ordina l'immediata cessazione della pubblicità;

b) ordina la diffusione, a spese del trasgressore, di un comunicato di rettifica e di precisazione, secondo modalità stabilite dallo stesso Ministero, fatto comunque salvo il disposto dell'articolo 7 della legge 5 febbraio 1992, n. 175.

14. Le disposizioni dei commi 8, 9, 10, 11, 12 e 13, si applicano, altresì, ai dispositivi medici, ivi compresi i diagnostici in vitro utilizzabili senza prescrizione o assistenza del medico o di altro professionista sanitario, nonché agli altri prodotti diversi dai medicinali per uso umano, soggetti alla disciplina prevista dall'articolo 201, terzo comma, del testo unico delle leggi sanitarie di cui al regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni.

Art. 119.

Pubblicità presso gli operatori sanitari

1. Gli operatori sanitari ai quali puo' essere rivolta la pubblicita' di un medicinale sono esclusivamente quelli autorizzati a prescriberlo o a dispensarlo.

2. Fermo restando quanto previsto dal presente titolo, l'informazione scientifica presso gli operatori sanitari deve essere realizzata nel rispetto dei criteri e delle linee guida adottate dall'AIFA, previa intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sentite le associazioni dell'industria farmaceutica.

3. La pubblicita' di un medicinale presso gli operatori sanitari deve sempre includere il riassunto delle caratteristiche del prodotto che risulta autorizzato al momento della diffusione della pubblicita', specificare la classificazione del medicinale ai fini della fornitura e indicare il prezzo di vendita e le condizioni dell'eventuale dispensazione del medicinale con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

4. In deroga al disposto del comma 3, la pubblicita' di un medicinale presso gli operatori sanitari puo' limitarsi alla sola denominazione del medicinale, con la specificazione della denominazione comune della sostanza o delle sostanze attive che lo compongono. A tali indicazioni puo' aggiungersi il nome del titolare dell'AIC seguito, nell'ipotesi prevista dal comma 5, dal nome di chi provvede all'effettiva commercializzazione del prodotto.

5. L'attuazione della pubblicita' presso gli operatori sanitari puo' essere realizzata, anche in forma congiunta con il titolare dell'AIC del medicinale, ma comunque in base ad uno specifico accordo con questo, da altra impresa farmaceutica, che e' titolare di altre AIC o di un'autorizzazione alla produzione di medicinali. In tali ipotesi restano fermi, peraltro, sia gli obblighi e le responsabilita' dell'impresa titolare AIC del medicinale, in ordine all'attivita' di informazione svolta dall'altra impresa, sia l'obbligo di cui all'articolo 122, comma 3.

6. Se l'informazione promozionale presso gli operatori sanitari e' effettuata in violazione delle disposizioni e dei criteri e delle direttive adottate dall'AIFA ai sensi del comma 2, l'Agenzia stessa:

a) ordina l'immediata cessazione o sospensione dell'informazione promozionale;

b) ordina la diffusione, a spese del trasgressore, di un comunicato di rettifica e di precisazione, la cui redazione sara' curata secondo le modalita' stabilite dall'AIFA. Tale comunicato potra' essere inserito a cura dell'AIFA sul Bollettino di informazione sui farmaci e sul sito internet istituzionale della medesima e, a cura e a spese dell'Azienda, sul sito internet di quest'ultima o anche su quotidiani a tiratura nazionale.

7. Le disposizioni dei commi 1, 3, 4 e 5 e le disposizioni degli articoli 121 e 125 si applicano senza pregiudizio di quanto disciplinato dalle regioni ai sensi del comma 21 dell'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326.

Art. 120.

Disposizioni particolari sulla pubblicita' presso i medici

1. La documentazione sul medicinale, ad eccezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, approvato ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera o), deve essere depositata presso l'AIFA, prima dell'inizio della campagna pubblicitaria e puo' essere fornita al medico dall'impresa farmaceutica se sono trascorsi dieci giorni dalla data di deposito. La data di deposito deve essere indicata nel materiale divulgato.

2. L'AIFA puo', in qualsiasi momento, con provvedimento motivato, anche tenuto conto delle linee guida di cui al comma 2

dell'articolo 119, vietare o sospendere la divulgazione della documentazione di cui al comma 1, se la ritiene in contrasto con le disposizioni e i principi del presente decreto.

3. Tutte le informazioni contenute nella documentazione di cui al comma 1 devono essere esatte, aggiornate, verificabili e sufficientemente complete per permettere al destinatario di essere adeguatamente informato sull'effetto terapeutico e sulle caratteristiche del medicinale. Le informazioni stesse devono essere conformi alla documentazione presentata ai fini del rilascio dell'AIC del medicinale o ai suoi aggiornamenti.

4. Gli articoli, le tabelle e le altre illustrazioni tratte da riviste mediche o da opere scientifiche devono essere riprodotti integralmente e fedelmente, con l'indicazione esatta della fonte. Non sono consentite citazioni che, avulse dal contesto da cui sono tratte, possono risultare parziali o distorsive.

5. La pubblicita' rivolta ai medici puo' essere realizzata anche attraverso visite dei medesimi ai laboratori e ai centri di ricerca delle imprese farmaceutiche, purché siano orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, farmacologia, tossicologia, biotecnologie e biochimica.

Art. 121.

Disposizioni particolari sulla pubblicita' presso i farmacisti

1. La pubblicita' presso i farmacisti dei medicinali vendibili dietro presentazione di ricetta medica e' limitata alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del medicinale. La limitazione non si applica ai farmacisti ospedalieri.

2. Per i medicinali vendibili senza prescrizione medica la pubblicita' puo' comprendere altra documentazione utile a consentire al farmacista di fornire al cliente, all'occorrenza, consigli sulla utilizzazione del prodotto.

3. La documentazione che non consiste nella semplice riproduzione del riassunto delle caratteristiche del prodotto e' sottoposta alle disposizioni dell'articolo 120.

4. La disciplina richiamata nel comma 3 non si applica alle informazioni di contenuto esclusivamente commerciale.

Art. 122.

Requisiti e attivita' degli informatori scientifici

1. L'informazione sui medicinali puo' essere fornita al medico e al farmacista dagli informatori scientifici. Nel mese di gennaio di ogni anno ciascuna impresa farmaceutica deve comunicare, su base regionale, all'AIFA il numero dei sanitari visitati dai propri informatori scientifici nell'anno precedente, specificando il numero medio di visite effettuate. A tale fine, entro il mese di gennaio di ogni anno, ciascuna impresa farmaceutica deve comunicare all'AIFA l'elenco degli informatori scientifici impiegati nel corso dell'anno precedente, con l'indicazione del titolo di studio e della tipologia di contratto di lavoro con l'azienda farmaceutica.

2. Fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto, gli informatori scientifici devono essere in possesso del diploma di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, o di laurea specialistica di cui al decreto del Ministro dell'universita' e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, o di laurea magistrale di cui al decreto del Ministro dell'istruzione, dell'universita' e della ricerca 22 ottobre 2004, n. 270, in una delle seguenti discipline o in uno dei settori scientifico-disciplinari alle cui declaratorie le discipline medesime fanno riferimento: medicina e chirurgia, scienze

biologiche, chimica con indirizzo organico o biologico, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutiche o medicina veterinaria. In alternativa gli informatori scientifici devono essere in possesso del diploma universitario in informazione scientifica sul farmaco di cui al decreto del Ministro dell'universita' e della ricerca scientifica e tecnologica 30 giugno 1993, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 87 del 15 aprile 1994, o della corrispondente laurea di cui ai citati decreti ministeriali 3 novembre 1999, n. 509, e 22 ottobre 2004, n. 270. Il Ministro della salute puo', sentito il Ministero dell'istruzione, dell'universita' e della ricerca, con decreto, riconoscere come idonee, ai fini del presente articolo, altre lauree specificando gli insegnamenti essenziali ai fini della formazione. In tutti i casi gli informatori scientifici devono ricevere una formazione adeguata da parte delle imprese da cui dipendono, cosi' da risultare in possesso di sufficienti conoscenze scientifiche per fornire informazioni precise e quanto piu' complete sui medicinali presentati. Le aziende titolari di AIC assicurano il costante aggiornamento della formazione tecnica e scientifica degli informatori scientifici.

3. L'attivita' degli informatori scientifici e' svolta sulla base di un rapporto di lavoro instaurato con un'unica impresa farmaceutica. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, possono essere previste, in ragione delle dimensioni e delle caratteristiche delle imprese, deroghe alle disposizioni previste dal precedente periodo.

4. Ad ogni visita, gli informatori devono consegnare al medico, per ciascun medicinale presentato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, completo delle informazioni sul prezzo e, se del caso, delle condizioni alle quali il medicinale puo' essere prescritto con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

5. L'adempimento di cui al comma 4 non e' necessario se il medico e' in possesso di una pubblicazione che riproduce i testi dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti autorizzati dall'AIFA e se, per il medicinale presentato dall'informatore scientifico, il riassunto delle caratteristiche del prodotto non ha subito variazioni rispetto al testo incluso nella pubblicazione predetta.

6. Gli informatori scientifici devono riferire al servizio scientifico di cui all'articolo 126, dal quale essi dipendono, ed al responsabile del servizio di farmacovigilanza di cui al comma 4 dell'articolo 130, tutte le informazioni sugli effetti indesiderati dei medicinali, allegando, ove possibile, copia delle schede di segnalazione utilizzate dal medico ai sensi del titolo IX.

Art. 123.

Concessione o promessa di premi o vantaggi pecuniari o in natura

1. Nel quadro dell'attivita' di informazione e presentazione dei medicinali svolta presso medici o farmacisti e' vietato concedere, offrire o promettere premi, vantaggi pecuniari o in natura, salvo che siano di valore trascurabile e siano comunque collegabili all'attivita' espletata dal medico e dal farmacista.

2. Il materiale informativo di consultazione scientifica o di lavoro, non specificamente attinente al medicinale, puo' essere ceduto a titolo gratuito solo alle strutture sanitarie pubbliche.

3. I medici e i farmacisti non possono sollecitare o accettare alcun incentivo vietato a norma del comma 1.

Art. 124.

Convegni o congressi e altri incontri riguardanti i medicinali

1. Ogni impresa farmaceutica in possesso delle autorizzazioni

previste dal titolo III o dal titolo IV, ovvero che, in base ad uno specifico accordo con il titolare dell'AIC, provvede all'effettiva commercializzazione di medicinali, che organizza o contribuisce a realizzare, mediante finanziamenti o erogazione di altre utilita' anche indiretti, in Italia o all'estero, un congresso, un convegno o una riunione su tematiche comunque attinenti all'impiego di medicinali dalla stessa impresa prodotti o commercializzati, deve trasmettere al competente ufficio dell'AIFA, almeno sessanta giorni prima della data dell'inizio del congresso o incontro, una comunicazione, con firma autenticata, contenente i seguenti elementi:

a) propria denominazione o ragione sociale, codice fiscale e sede;

b) sede e data della manifestazione;

c) destinatari dell'iniziativa;

d) oggetto della tematica trattata, correlazione esistente fra questa e i medicinali di cui l'impresa e' titolare, programma e razionale scientifico della manifestazione;

e) qualificazione professionale e scientifica dei relatori;

f) preventivo analitico delle spese; quando l'impresa si limita a fornire un contributo agli organizzatori, devono essere indicati l'entita' e le modalita' dello stesso, nonche' eventuali diritti o facolta' concessi dagli organizzatori come corrispettivo.

2. Quando alla realizzazione di uno stesso congresso, convegno o riunione contribuiscono piu' imprese farmaceutiche, le comunicazioni di cui al comma 1 devono pervenire congiuntamente, per il tramite degli organizzatori, con un prospetto riepilogativo delle imprese partecipanti. Le comunicazioni inviate in difformita' da quanto stabilito dal presente comma sono prive di efficacia.

3. Le manifestazioni di cui ai commi 1 e 2 devono attenersi a criteri di stretta natura tecnica ed essere orientate allo sviluppo delle conoscenze nei settori della chimica, tecnica farmaceutica, biochimica, fisiologia, patologia e clinica e devono realizzarsi nel rispetto di quanto previsto dal presente decreto e dei criteri e delle linee guida stabilite dall'AIFA ai sensi del comma 2 dell'articolo 119. E' vietata la partecipazione di imprese farmaceutiche a convegni o riunioni di carattere sindacale.

4. Nell'ambito delle manifestazioni di cui ai commi 1 e 2, eventuali oneri per spese di viaggio o per ospitalita' devono essere limitati agli operatori del settore qualificati e non possono essere estesi ad eventuali accompagnatori. L'ospitalita' non puo', inoltre, eccedere il periodo di tempo compreso tra le dodici ore precedenti l'inizio del congresso e le dodici ore successive alla conclusione del medesimo, ne' presentare caratteristiche tali da prevalere sulle finalita' tecnico-scientifiche della manifestazione. E' consentita ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta la partecipazione a convegni e congressi con accreditamento ECM di tipo educativo su temi pertinenti, previa segnalazione alla struttura sanitaria di competenza. Presso tale struttura e' depositato un registro con i dati relativi alle partecipazioni alle manifestazioni in questione; tali dati devono essere accessibili alle Regioni e all'AIFA.

5. L'impresa farmaceutica puo' realizzare o contribuire a realizzare il congresso, il convegno o la riunione se, entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1, l'AIFA comunica il proprio parere favorevole, sentita la Regione dove ha sede l'evento. L'impresa farmaceutica o, nell'ipotesi disciplinata dal comma 2, gli organizzatori dell'evento, devono inviare all'AIFA il consuntivo analitico delle spese.

6. Per le manifestazioni che si svolgono all'estero e per quelle che comportano, per l'impresa farmaceutica, un onere superiore a 25.822,85 euro, l'impresa stessa deve ottenere espressa autorizzazione dall'AIFA, che adotta le proprie determinazioni entro quarantacinque giorni dalla comunicazione di cui al comma 1,

corredata dell'attestazione del pagamento della tariffa di cui all'articolo 158, comma 8, lettera b). Alle manifestazioni predette si applica il disposto del secondo periodo del comma 5.

7. In ogni caso, in seno al congresso o al convegno, o collateralmente allo stesso, non puo' essere effettuata alcuna forma di distribuzione o esposizione di campioni di medicinali o di materiale illustrativo di medicinali, ad eccezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, degli atti congressuali e di lavori scientifici, purché integrali e regolarmente depositati presso l'AIFA ai sensi dell'articolo 120, comma 1. Limitatamente ai congressi internazionali, e' consentita la divulgazione, nelle lingue originali, di materiale informativo conforme alle AIC del medicinale rilasciate in altri Paesi, purché medici provenienti da questi ultimi risultino presenti alla manifestazione.

8. Le disposizioni del presente articolo si applicano ai congressi, convegni e riunioni di farmacisti su tematiche comunque attinenti ai medicinali.

9. Le imprese farmaceutiche di cui al comma 1 che organizzano o contribuiscono a realizzare mediante finanziamenti anche indiretti, in Italia o all'estero un congresso, un convegno o una riunione su tematiche che non attengono a medicinali dalle stesse prodotti o commercializzati non sono soggette alle disposizioni del presente articolo, fermo restando, per esse il divieto di svolgere in occasione delle manifestazioni, qualsiasi pubblicita' presso gli operatori sanitari dei propri medicinali.

10. Se le manifestazioni di cui al presente articolo sono effettuate in violazione delle disposizioni del presente decreto e dei criteri e delle direttive stabilite dall'AIFA, l'Agenzia medesima puo' vietare lo svolgimento della manifestazione.

Art. 125. Campioni gratuiti

1. I campioni gratuiti di un medicinale per uso umano possono essere rimessi solo ai medici autorizzati a prescriberlo e devono essere consegnati soltanto per il tramite di informatori scientifici. I medici devono assicurare la conservazione secondo le istruzioni indicate sulla confezione o sul foglio illustrativo.

2. I campioni non possono essere consegnati senza una richiesta scritta, recante data, timbro e firma del destinatario.

3. Gli informatori scientifici possono consegnare a ciascun sanitario due campioni a visita per ogni dosaggio o forma farmaceutica di un medicinale esclusivamente nei diciotto mesi successivi alla data di prima commercializzazione del prodotto ed entro il limite massimo di otto campioni annui per ogni dosaggio o forma.

4. Fermo restando il disposto del comma 2, gli informatori scientifici possono inoltre consegnare al medico non piu' di quattro campioni a visita, entro il limite massimo di dieci campioni annui, scelti nell'ambito del listino aziendale dei medicinali in commercio da piu' di diciotto mesi.

5. I limiti quantitativi dei commi 3 e 4 si applicano anche ai medicinali vendibili al pubblico in farmacia non dispensati con onere a carico del Servizio sanitario nazionale.

6. Ogni campione deve essere graficamente identico alla confezione piu' piccola messa in commercio. Il suo contenuto puo' essere inferiore, in numero di unita' posologiche o in volume, a quello della confezione in commercio, purché risulti terapeuticamente idoneo; la non corrispondenza del contenuto e, eventualmente, del confezionamento primario alla confezione autorizzata deve essere espressamente richiamata in etichetta.

7. Unitamente ai campioni deve essere sempre consegnato il

riassunto delle caratteristiche del prodotto, tranne che nell'ipotesi prevista dal comma 5 dell'articolo 122.

8. Tranne che nel caso di evidenti difficoltà tecniche, sull'imballaggio esterno, sul confezionamento primario e, se del caso, sul bollino autoadesivo utilizzato per la dispensazione del medicinale con onere a carico del Servizio sanitario nazionale, deve essere riportata in modo indelebile l'indicazione «campione gratuito - vietata la vendita» o altra analoga espressione.

9. Non può essere fornito alcun campione dei medicinali disciplinati dal testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.

10. Le imprese farmaceutiche sono tenute a curare che le condizioni di conservazione eventualmente riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario del medicinale siano rispettate fino alla consegna del campione al medico. In particolare le imprese dovranno fornire ai propri informatori scientifici tutte le informazioni necessarie relative alle modalità di corretta conservazione e distribuzione dei medicinali previste dalla normativa vigente, dotare gli stessi degli appositi strumenti di stivaggio dei campioni gratuiti per il loro trasporto. Agli informatori scientifici devono essere consegnati campioni gratuiti in quantità proporzionale al numero di visite previste per un determinato periodo, di massima ogni quindici giorni.

11. La consegna di campioni al medico ospedaliero è soggetta alle disposizioni del presente articolo.

12. Le imprese farmaceutiche sono tenute a ritirare dagli informatori scientifici ogni richiesta medica di cui al comma 2 e conservare, per diciotto mesi, documentazione idonea a comprovare che la consegna di campioni è avvenuta nel rispetto delle disposizioni del presente decreto.

13. Il Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, tenuto conto dell'andamento dei consumi dei medicinali, può, con decreto, ridurre il numero dei campioni che possono essere consegnati dagli informatori scientifici ai sensi del presente articolo o prevedere specifiche ulteriori limitazioni per determinate categorie di medicinali.

Art. 126.

Servizio scientifico

1. Ogni impresa titolare dell'AIC 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 possesso del diploma di laurea in medicina e chirurgia o in farmacia o in chimica e tecnologia farmaceutiche ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, o in possesso di laurea specialistica o magistrale appartenente alle classi di laurea specialistica o magistrale cui fanno riferimento i settori scientifico-disciplinari dei diplomi di laurea sopra indicati, medicina e chirurgia, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutiche. Il Servizio scientifico deve essere indipendente dal Servizio marketing dell'impresa farmaceutica.

2. Per i medicinali il cui titolare di AIC 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 medicinali.

3. Il titolare dell'AIC e i soggetti previsti dal comma 2:

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

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

c) forniscono all'AIFA l'informazione e l'assistenza eventualmente richiesta per l'esercizio delle competenze della stessa;

d) curano che i provvedimenti adottati dal Ministero della salute e dall'AIFA ai sensi del presente decreto sono rispettati immediatamente e integralmente.

4. Gli adempimenti indicati nei commi 1 e 3 devono essere soddisfatti sia dal titolare dell'AIC, sia da chi provvede all'effettiva commercializzazione del medicinale, nel rispetto delle condizioni previste dal comma 5 dell'articolo 119.

Art. 127.

Pubblicità presso gli operatori sanitari svolta irregolarmente

1. In caso di pubblicità irregolare svolta presso gli operatori sanitari, l'AIFA adotta, se del caso, i provvedimenti indicati all'articolo 118, comma 13.

Art. 128.

Disposizioni particolari per la pubblicità sui medicinali omeopatici

1. La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, comma 1, è soggetta alle disposizioni del presente titolo, ad eccezione dell'articolo 114, comma 1; tuttavia, nella pubblicità di tali medicinali possono essere utilizzate soltanto le informazioni di cui all'articolo 85.

2. È vietata qualsiasi forma di pubblicità al pubblico dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 20, comma 1.

Titolo IX

FARMACOVIGILANZA

Art. 129.

Sistema nazionale di farmacovigilanza

1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA.

2. L'AIFA conformemente alle modalità concordate a livello comunitario e definite dall'EMA:

a) raccoglie e valuta informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, all'uso improprio, nonché all'abuso degli stessi tenendo conto anche dei dati relativi ai consumi dei medesimi;

b) promuove il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza gestendo e coordinando, in particolare, la rete telematica nazionale di farmacovigilanza, che collega le strutture sanitarie, le regioni e le aziende farmaceutiche; collabora altresì con l'EMA, con i competenti organismi degli Stati membri della Comunità europea e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità europea per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente;

c) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche di farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia;

d) adotta, coadiuvata dalle regioni, iniziative atte a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

e) promuove iniziative idonee per la corretta comunicazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza ai cittadini ed agli

operatori sanitari;

f) provvede, avvalendosi della Commissione tecnico scientifica e in collaborazione con il Consiglio superiore di sanita', a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attivita' di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attivita' anche di appositi Centri di farmacovigilanza.

4. L'AIFA organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanita', riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalita' operative relative alla gestione della farmacovigilanza.

5. Su proposta dell'AIFA, sentito l'Istituto superiore di sanita', con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, possono essere elaborate ulteriori, specifiche linee guida sulla farmacovigilanza, rivolte agli operatori del settore, e comunque conformi alle linee guida comunitarie.

Art. 130.

Disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

1. Il titolare dell'AIC e' tenuto a registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da medicinali osservate in Italia, nell'Unione europea o in un Paese terzo. Il titolare dell'AIC e' tenuto, altresì, a registrare e a notificare con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da medicinali verificatasi in Italia e segnalatagli da personale sanitario, alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove non fosse possibile identificare tale struttura, all'AIFA. Il titolare dell'AIC e' tenuto, altresì, a notificare all'AIFA con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque altra sospetta reazione avversa grave da medicinali di cui e' venuto a conoscenza.

2. Il titolare dell'AIC provvede a che tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese e la presunta trasmissione di agenti infettanti attraverso un medicinale verificatesi nel territorio di un Paese terzo e segnalate da personale sanitario, siano con la massima urgenza e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, notificate all'AIFA secondo le modalita' previste dalle linee guida di cui al comma 2 dell'articolo 129.

3. Per i medicinali ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata e per i quali l'Italia e' il Paese membro di riferimento, il titolare dell'AIC provvede inoltre a segnalare all'AIFA, secondo le modalita' ed i tempi stabiliti in accordo con essa, qualunque sospetta reazione avversa grave verificatasi nella Comunita' europea. All'AIFA competono l'analisi e il controllo di tali reazioni avverse.

4. Il titolare dell'AIC di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un responsabile del servizio di farmacovigilanza, in possesso, fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto, della laurea in medicina e chirurgia o in farmacia, o in chimica e

tecnologia farmaceutiche, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, o rispettive lauree specialistiche di cui al citato decreto ministeriale 3 novembre 1999, n. 509, o lauree magistrali di cui al citato decreto ministeriale 22 ottobre 2004, n. 270. Sono altresì ritenuti validi i diplomi di laurea di cui alla legge 19 novembre 1990, n. 341, la laurea specialistica e la laurea magistrale in scienze biologiche o in chimica ad indirizzo organico-biologico purché il piano di studi abbia compreso almeno un esame annuale di farmacologia o 12 crediti formativi nel relativo settore scientifico-disciplinare. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza deve essere persona diversa dal responsabile del servizio scientifico previsto dall'articolo 111 del presente decreto, e deve essere posto in condizione di usufruire di tutti i dati di tale servizio. Le competenze del responsabile si estendono a tutti i medicinali della cui AIC è titolare l'azienda da cui egli dipende, anche se commercializzati da altre aziende.

5. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo al titolare dell'AIC di presentare alle autorità competenti le informazioni sulle sospette reazioni avverse in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). Tali rapporti periodici sono inviati all'AIFA almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'autorizzazione e fino al momento dell'immissione in commercio. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono altresì presentati immediatamente su richiesta ovvero almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio e quindi una volta all'anno per i due anni seguenti. Successivamente, i rapporti sono presentati ogni tre anni, oppure immediatamente su richiesta. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza devono includere una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale.

6. Dopo il rilascio dell'AIC il titolare può chiedere una modifica dei tempi specificati nel presente articolo, presentando una domanda di variazione, ai sensi del regolamento (CE) n. 1084/2003.

7. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza - PSUR - sono presentati secondo la scadenza prevista, in base a modalità operative stabilite dall'AIFA.

8. Conformemente alle linee guida, i titolari dell'AIC utilizzano la terminologia medica concordata a livello internazionale per le segnalazioni di reazioni avverse.

9. Il titolare dell'AIC non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativamente al suo medicinale autorizzato senza preventivamente o contestualmente darne notifica alle autorità competenti. Il titolare dell'AIC assicura comunque che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

10. È fatto obbligo al titolare dell'AIC di diffondere ai medici prescrittori le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza dei medicinali, secondo indicazioni, tempi e modalità stabilite dall'AIFA, ogni qualvolta emergono nuove informazioni relative al profilo di tollerabilità del medicinale.

11. Le aziende titolari di AIC di medicinali sono tenute a trasmettere trimestralmente per via informatica i dati di vendita dei medicinali. Fino a quando l'AIFA indicherà con apposito provvedimento la procedura prevista per tale trasmissione si applica, a tal fine, il decreto dirigenziale 24 maggio 2002, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 132 del 7 giugno 2002.

12. L'obbligo previsto al comma 11 è esteso alle aziende responsabili della commercializzazione dei medicinali.

Responsabile del servizio di farmacovigilanza

1. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza di cui al comma 4 dell'articolo 130, risiede in un Paese membro della Comunità europea; egli assicura:

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

b) che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, successive all'atto dell'autorizzazione, siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda;

c) l'elaborazione dei rapporti di cui al comma 5 dell'articolo 130, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dall'AIFA, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;

d) la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza;

e) la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso;

f) la presentazione all'AIFA di qualunque altra informazione rilevante ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, incluse le appropriate informazioni su studi di sicurezza post-autorizzativi.

Art. 132.

Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA

1. Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie, devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura, che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Il responsabile di farmacovigilanza della struttura deve avere i requisiti di cui al comma 4 dell'articolo 130. Le strutture sanitarie private, diverse da quelle richiamate nel primo periodo, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della azienda sanitaria locale competente per territorio.

2. I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

3. Alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica, si applicano le disposizioni del decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211.

4. I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda,

tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. I medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, direttamente o, qualora prevista, tramite la Direzione sanitaria. I responsabili di farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale e alla verifica dell'effettivo inoltro del messaggio, relativo all'inserimento, alla regione ed alla azienda farmaceutica interessata. In caso di impossibilità di trasmissione del messaggio, le strutture sanitarie invieranno ai destinatari, che non è stato possibile raggiungere per via telematica, copia della segnalazione riportante il codice numerico rilasciato dal sistema. I responsabili di farmacovigilanza agevolano la ricerca attiva da parte dei responsabili del servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni.

5. Le schede originali di segnalazione saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute ed inoltrate in copia all'AIFA, alla regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla regione ove dagli stessi richiesto.

6. Gli aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore dal responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario. Gli aggiornamenti devono comunque essere richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabile. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita. Il responsabile di farmacovigilanza è comunque tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

7. Eventuali integrazioni alle modalità operative circa la gestione e l'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui ai commi 4, 5 e 6, potranno essere incluse nelle linee guida di cui al comma 5 dell'articolo.

8. L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi sul territorio nazionale e le informazioni successivamente acquisite a tal riguardo siano immediatamente messe a disposizione del titolare dell'AIC e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

9. L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da medicinali verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri della Comunità europea entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione. L'AIFA dà, altresì, tempestiva notizia al pubblico, mediante il sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.

Art. 133.

Sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza

1. Se, a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza, l'AIFA ritiene necessario sospendere, revocare o modificare una AIC conformemente alle linee guida di cui all'articolo 106, paragrafo 1,

della direttiva 2001/83/CE, ne informa immediatamente l'EMEA, gli altri Stati membri della Comunita' europea e il titolare dell'AIC.

2. Quando e' necessaria un'azione urgente per tutelare la salute pubblica, l'AIFA puo' sospendere l'AIC di un medicinale, a condizione che ne informi l'EMEA, la Commissione europea e gli altri Stati membri della Comunita' europea entro il primo giorno lavorativo seguente.

3. L'AIFA revoca o modifica, se del caso, il proprio provvedimento nel rispetto di quanto deciso dalla Commissione europea ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE.

4. L'AIFA porta a conoscenza del pubblico, con i mezzi piu' opportuni, le decisioni assunte ai sensi del presente articolo.

Art. 134.

Accertamenti sull'osservanza delle norme di farmacovigilanza

1. L'AIFA assicura l'osservanza delle disposizioni del presente titolo ispezionando i locali, le registrazioni e i documenti dei titolari di AIC relativamente alle attivita' di cui al presente titolo.

2. A conclusione di ogni ispezione, e' redatta una relazione sull'osservanza delle disposizioni di cui al presente titolo.

3. Alle ispezioni previste dal presente articolo, si applica quanto disposto dai commi 13 e 14 dell'articolo 53.

Titolo X

DISPOSIZIONI SPECIALI SUI MEDICINALI DERIVATI DAL SANGUE O DAL PLASMA UMANI E SUI MEDICINALI IMMUNOLOGICI

Art. 135.

Raccolta e controllo del sangue e del plasma umani

1. Alla raccolta e al controllo del sangue e del plasma umani si applicano le disposizioni del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, di recepimento della direttiva 2002/98/CE del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualita' e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE.

2. I provvedimenti attuativi del citato decreto legislativo n. 191 del 2005 devono prevedere, per la raccolta e il controllo del sangue umano e dei suoi componenti destinati alla produzione di emoderivati, requisiti e criteri equivalenti a quelli previsti per il sangue e gli emocomponenti destinati alla trasfusione; la valutazione di tale equivalenza deve, peraltro, tener conto delle garanzie che possono essere ottenute attraverso i processi di produzione degli emoderivati.

Art. 136.

Autosufficienza comunitaria in materia di sangue e plasma umani

1. Il Ministero della salute e l'AIFA prendono tutti i provvedimenti necessari per raggiungere l'autosufficienza della Comunita' europea in materia di sangue e di plasma umani. A questo fine incoraggiano le donazioni, volontarie e non remunerate, di sangue o suoi componenti e prendono tutti i provvedimenti necessari per lo sviluppo della produzione e dell'utilizzazione dei prodotti derivati dal sangue o dal plasma umani provenienti da donazioni volontarie e non remunerate. I provvedimenti presi sono notificati alla Commissione europea.

Art. 137.

Resoconti dei controlli di analisi

1. L'AIFA puo' esigere dai produttori di medicinali immunologici o di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani la trasmissione di copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dalla persona qualificata, conformemente all'articolo 52, comma 8.

Art. 138.

Controllo di stato dei medicinali immunologici

1. Prima della loro distribuzione, sono sottoposti a controllo di stato, lotto per lotto:

- a) i vaccini vivi;
- b) i medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione attiva dei bambini o di altri gruppi a rischio;
- c) i medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione attiva collettiva;
- d) limitatamente ad un periodo transitorio, di norma stabilito nell'AIC, i medicinali immunologici nuovi o preparati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate, ovvero che presentano carattere innovativo per il produttore.

2. Con decreto del Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanita' ed il Consiglio superiore di sanita', entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono dettate prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli previsti dal comma 1, che, effettuati dall'Istituto superiore di sanita', devono essere completati entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

3. Con le modalita' indicate nel comma 2:

- a) possono essere sottoposti a controllo di stato, tenuto conto delle direttive della Comunita' europea, medicinali immunologici diversi da quelli indicati nel comma 1 quando lo richiedano particolari esigenze di tutela della salute pubblica;
- b) puo' essere stabilito che, per determinati prodotti, il controllo di stato e' effettuato, anziche' su campioni dei medicinali, sulla documentazione relativa ai controlli eseguiti dal produttore;
- c) possono essere esentati dal controllo di stato medicinali immunologici che offrono sufficienti garanzie di sicurezza e uniformita'.

4. Il controllo di stato non e' richiesto quando il lotto e' stato gia' sottoposto ad analogo controllo da parte dell'autorita' sanitaria di altro Stato membro della Comunita' europea o di uno Stato con il quale esistono accordi bilaterali.

Art. 139.

Controllo di stato dei medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Il Ministro della salute, sentiti l'Istituto superiore di sanita' e il Consiglio superiore di sanita', puo' sottoporre a controllo di stato, anche limitatamente a singole tipologie, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, allo stato sfuso o gia' pronti per l'uso; con la stessa procedura sono dettate prescrizioni e modalita' per l'effettuazione di tale controllo, che deve essere completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

Art. 140.

Eliminazione di virus patogeni suscettibili di trasmissione con i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani

1. Ai fini del rilascio dell'AIC di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, il produttore deve dimostrare che i processi di produzione e di purificazione adottati, opportunamente convalidati, consentono di ottenere costantemente lotti omogenei, nonché di garantire, per quanto consentito dagli sviluppi della tecnica, l'assenza di contaminanti virali, specifici, nonché di patogeni suscettibili di essere trasmessi; la documentazione sui processi di produzione e purificazione, unitamente alla documentazione di convalida, deve essere sottoposta all'AIFA, che acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità'.

Titolo XI

VIGILANZA E SANZIONI

Art. 141.

Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC

1. L'AIC di un medicinale, rilasciata dall'AIFA, può essere revocata.

2. La revoca, che comporta il definitivo ritiro dal commercio del medicinale, è disposta quando, a motivato giudizio dell'AIFA:

- a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni di impiego;
- b) il medicinale non permette di ottenere l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato;
- c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego;
- d) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

3. L'autorizzazione può essere revocata anche nel caso in cui si riscontra che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'articolo 8 o degli articoli 10, 11, 12, 13 e 14 sono errate o non sono state modificate a norma dell'articolo 33, o quando non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, nonché nei casi in cui le sperimentazioni presentate a supporto della richiesta di AIC siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida delle norme di buona pratica clinica fissati dalla normativa comunitaria.

4. La revoca è disposta previa contestazione dei fatti al titolare dell'AIC, il quale ha facoltà di presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa. Il provvedimento è adottato dall'AIFA. Contro il provvedimento di revoca adottato dall'AIFA può essere proposta opposizione sulla quale l'AIFA decide, sentito il Consiglio superiore di sanità'.

5. Se, nei casi previsti dal comma 2, è opportuno acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, l'AIFA sospende l'autorizzazione. La sospensione è disposta in caso di lievi irregolarità di cui al comma 2, sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.

6. In luogo della revoca o della sospensione, l'AIFA provvede, nei casi previsti dal comma 2, a modificare l'AIC.

7. Con il provvedimento di modifica dell'AIC di cui al comma 6, l'AIFA stabilisce il termine entro il quale devono essere ritirate dal commercio le confezioni non modificate.

Art. 142.

Divieto di vendita e di utilizzazione ritiro dal commercio e sequestro del medicinale

1. L'AIFA vieta la vendita e la utilizzazione del medicinale e dispone il ritiro dal commercio dello stesso, anche limitatamente a singoli lotti, se a giudizio motivato della stessa, ricorre una delle condizioni di cui al comma 2 dell'articolo 141 ovvero risulta che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente, o il medicinale presenta difetti di qualita' potenzialmente pericolosi per la salute pubblica.

2. L'AIFA puo' disporre altresì il sequestro del medicinale, anche limitatamente a singoli lotti, quando sussistono elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilita' del medicinale puo' assicurare una efficace tutela della salute pubblica.

3. Le disposizioni di cui ai commi 1 e 2 si estendono, per quanto applicabili, anche alle materie prime farmacologicamente attive.

Art. 143.

Prescrizioni di carattere generale relative ai medicinali

1. L'AIFA puo' stabilire, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni della Comunita' europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative a tutti i medicinali o a particolari gruppi di essi, ivi comprese disposizioni sull'etichettatura e sul confezionamento dei medicinali e sulle modalita' di prescrizione e di impiego.

Art. 144.

Provvedimenti dell'autorita' amministrativa in caso di irregolarita' nel commercio dei medicinali

1. In caso di vendita di un medicinale per il quale l'AIC non e' stata rilasciata o confermata ovvero e' stata sospesa o revocata, o di un medicinale avente una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, l'AIFA ne dispone l'immediato ritiro dal commercio e puo', ove sussiste responsabilita' anche del produttore, provvedere alla immediata chiusura, parziale o totale, dello stabilimento in cui risulta prodotto il medicinale. L'ordine di ritiro dal commercio e' facoltativo se la modifica di composizione non appare rilevante sotto il profilo sanitario.

2. L'AIFA puo' altresì disporre il sequestro del medicinale quando sussistono elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilita' del medicinale puo' assicurare una efficace tutela della salute pubblica.

3. Nelle ipotesi di cui al comma 1, l'autorita' amministrativa competente ai sensi della legislazione regionale, puo' ordinare la chiusura, per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni, della farmacia presso la quale i medicinali sono stati posti in vendita o detenuti per la vendita, nonostante il divieto imposto dall'AIFA.

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

Art. 145.

Pubblicazione e notificazione dei provvedimenti

1. I provvedimenti di revoca, ivi compresa la revoca su rinuncia ai sensi dell'articolo 38, comma 9, di sospensione o di modifica d'ufficio, nonche' il divieto di vendita e di utilizzazione di cui all'articolo 142, sono pubblicati per estratto o mediante comunicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'emanazione. Gli stessi provvedimenti, sono notificati ai titolari delle autorizzazioni.

Art. 146.

Sospensione e revoca dell'autorizzazione alla produzione

1. L'AIFA sospende o revoca l'autorizzazione alla produzione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste quando e' venuta meno l'osservanza di una delle condizioni previste dall'articolo 50, commi 1 e 2.

2. L'AIFA, fatto comunque salvo quanto previsto dall'articolo 142, nel caso in cui non sono stati osservati gli obblighi degli articoli 50, 51 e 52, comma 8, ovvero nei casi in cui non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti dall'AIFA all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente o non sono stati rispettati i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria, o infine nel caso in cui il titolare dell'AIC e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla produzione non forniscono la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale e/o sui componenti, nonche' sui prodotti intermedi della produzione, in base ai metodi adottati per l'AIC, puo' sospendere la produzione o l'importazione di medicinali provenienti da paesi terzi o sospendere o revocare l'autorizzazione alla produzione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

3. Tranne che nei casi di assoluta urgenza, i provvedimenti di sospensione e di revoca dell'autorizzazione prevista dall'articolo 50 sono emanati previa contestazione dei fatti al titolare, che ha facolta' di presentare entro quindici giorni le proprie osservazioni; i provvedimenti stessi sono notificati ai titolari delle autorizzazioni e pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

4. L'AIFA puo' provvedere alla chiusura dell'officina in via definitiva o per la durata della sospensione dell'autorizzazione.

5. I titolari delle autorizzazioni alla produzione hanno l'obbligo di comunicare all'AIFA la temporanea o definitiva chiusura del sito produttivo.

Art. 147.

Sanzioni penali

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attivita' di produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 50, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, e' punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da euro diecimila a euro centomila. Le medesime pene si applicano, altresì, a chi importa medicinali o materie prime farmacologicamente attive in assenza dell'autorizzazione prevista dall'articolo 55 ovvero non effettua o non fa effettuare sui medicinali i controlli di qualita' di cui all'articolo 52, comma 8, lettera b). Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attivita' autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza della persona qualificata di cui all'articolo 50, comma 2, lettera c), o la sopravvenuta inidoneita' delle attrezzature

essenziali a produrre e controllare medicinali alle condizioni e con i requisiti autorizzati.

2. Salvo che il fatto non costituisca reato, chiunque mette in commercio medicinali per i quali l'autorizzazione di cui all'articolo 6 non è stata rilasciata o confermata ovvero è stata sospesa o revocata, o medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'arresto sino a un anno e con l'ammenda da duemila euro a diecimila euro. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguarda esclusivamente gli eccipienti e non ha rilevanza tossicologica.

3. Il farmacista che ha messo in vendita o che detiene per vendere medicinali per i quali l'autorizzazione di cui all'articolo 6 non è stata rilasciata o confermata, o medicinali di cui è stata comunque vietata la vendita, in quanto aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'ammenda da ottocento euro a duemilaquattrocento euro e con la sospensione dall'esercizio professionale fino ad un mese. In caso di recidiva specifica, la pena è dell'arresto da due a otto mesi, dell'ammenda da milleseicento euro a quattromila euro e della sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguarda esclusivamente gli eccipienti e non ha rilevanza tossicologica.

4. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 100, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da diecimila euro a centomila euro. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata senza disporre della persona responsabile di cui all'articolo 101.

5. Chiunque, in violazione dell'articolo 123, comma 1, concede, offre o promette premi, vantaggi pecuniari o in natura, è punito con l'arresto fino ad un anno e con l'ammenda da quattrocento euro a mille euro. Le stesse pene si applicano al medico e al farmacista che, in violazione dell'articolo 123, comma 3, sollecitano o accettano incentivi vietati. La condanna importa la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo di tempo pari alla durata della pena inflitta. In caso di violazione del comma 2 dell'articolo 123, si applica la sanzione dell'ammenda da quattrocento euro a mille euro.

6. Le pene di cui ai commi 2, primo periodo, e 3, primo e secondo periodo, si applicano altresì in caso di violazione dei provvedimenti adottati dall'AIFA ai sensi del comma 1 dell'articolo 142.

7. Il produttore di medicinali o il titolare dell'AIC che immettono in commercio medicinali privi del requisito della sterilità quando prescritto ovvero medicinali di cui al titolo X in cui sono presenti agenti patogeni suscettibili di essere trasmessi, è soggetto alle pene previste dall'articolo 443 del codice penale aumentate di un terzo.

Art. 148.

Sanzioni amministrative

1. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni di cui all'articolo 34, comma 7, il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale è soggetto alla sanzione amministrativa da euro tremila a euro diciottomila. Alla stessa sanzione amministrativa è soggetto il titolare dell'AIC che apporta una modifica ad un medicinale, o al relativo confezionamento o agli

stampati senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 35.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, il produttore che, a seguito della notifica da parte dell'AIFA della relazione di cui al comma 7 dell'articolo 53, non ottempera alle prescrizioni contenute nel provvedimento di notifica nei tempi in questo stabiliti e' soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a cinquantamila euro.

3. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di inottemperanza agli obblighi previsti dall'articolo 52, comma 8, la persona qualificata soggiace alla sanzione amministrativa da duecento euro a milleduecento euro. La sanzione e' raddoppiata in caso di violazione dell'obbligo di cui alla lettera e) del comma citato.

4. Salvo che il fatto costituisca reato, si applica la sanzione amministrativa da diecimila euro a cinquantamila euro al titolare di AIC che non provvede a richiedere le variazioni necessarie ad inserire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo dei propri medicinali le informazioni di sicurezza di cui all'articolo 34, comma 3.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, se un medicinale e' posto o mantenuto in commercio con etichettatura o foglio illustrativo difformi da quelli approvati dall'AIFA, ovvero con etichetta o foglio illustrativo non modificati secondo le disposizioni impartite dalla stessa Agenzia, ovvero sia privo del bollino farmaceutico previsto dall'articolo 5-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, il titolare dell'AIC e' soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a sessantamila euro.

6. Nell'ipotesi prevista dal comma 5, l'AIFA, con provvedimento motivato, intima al titolare dell'AIC l'adeguamento dell'etichettatura o del foglio illustrativo, stabilendo un termine per l'adempimento. In caso di mancata ottemperanza entro il termine indicato, l'AIFA puo' sospendere l'AIC del medicinale fino all'adempimento. La sospensione e' notificata all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente e del termine entro cui essi possono essere proposti.

7. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale di cui al comma 2 dell'articolo 88 senza presentazione di ricetta medica e' soggetto alla sanzione amministrativa da trecento euro a milleottocento euro. Il farmacista che viola il disposto del comma 3 dell'articolo 88 o non appone sulle ricette il timbro attestante la vendita del prodotto soggiace alla sanzione amministrativa da duecento euro a milleduecento euro.

8. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale disciplinato dall'articolo 89 senza presentazione di ricetta medica o su presentazione di ricetta priva di validita' e' soggetto alla sanzione amministrativa da cinquecento euro a tremila euro. L'autorita' amministrativa competente puo' ordinare la chiusura della farmacia per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni.

9. Salvo che il fatto costituisca reato, il medico che prescrive un medicinale di cui al comma 1 dell'articolo 89 senza attenersi alle modalita' di cui al comma 4 del medesimo articolo e' soggetto alla sanzione amministrativa da trecento euro a milleottocento euro.

10. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende al pubblico o a una struttura non autorizzata un medicinale disciplinato dall'articolo 92 e' soggetto alle sanzioni e alle conseguenze amministrative previste dal comma 11.

11. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende un medicinale disciplinato dall'articolo 93 senza presentazione di ricetta di un centro medico autorizzato alla prescrizione e' soggetto alla sanzione amministrativa da cinquecento euro a tremila euro. L'autorita' amministrativa competente puo' ordinare la chiusura della farmacia per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni.

12. Salvo che il fatto costituisca reato, il farmacista che vende al pubblico o a un medico non autorizzato all'impiego un medicinale

disciplinato dall'articolo 94 e' soggetto alle sanzioni e alle conseguenze amministrative previste dal comma 11.

13. Chiunque viola le disposizioni del titolo VII diverse da quelle previste al comma 4 dell'articolo 147 soggiace alla sanzione amministrativa da tremila euro a diciottomila euro, senza pregiudizio delle sanzioni penali eventualmente applicabili.

14. Chiunque viola il divieto di cui al comma 5 dell'articolo 115 e' soggetto alla sanzione amministrativa da diecimila euro a sessantamila euro.

15. Chiunque effettua pubblicita' presso il pubblico in violazione delle disposizioni del presente decreto e' soggetto alla sanzione amministrativa da duemilaseicento euro a quindicimilaseicento euro.

16. Chiunque viola il disposto del comma 8 dell'articolo 125 soggiace alla sanzione amministrativa da cinquemila euro a trentamila euro. In caso di violazione delle restanti disposizioni dello stesso articolo 125 si applica il disposto dell'articolo 127.

17. Chiunque viola le disposizioni dell'articolo 126 soggiace alla sanzione amministrativa da cinquantamila euro a trecentomila euro.

18. La violazione delle disposizioni del presente decreto sulla pubblicita' presso gli operatori sanitari comporta l'applicazione della sanzione amministrativa da duemilaseicento euro a quindicimilaseicento euro.

19. Per i medicinali inclusi nell'elenco dei medicinali che possono essere dispensati a carico del Servizio sanitario nazionale la violazione di cui al comma 18 puo' comportare, altresì, la sospensione del medicinale dal predetto elenco per un periodo di tempo da dieci giorni a due anni, tenuto conto della gravita' del fatto. Il provvedimento di sospensione e' adottato previa contestazione del fatto al titolare dell'AIC, il quale puo' far pervenire controdeduzioni all'AIFA entro quindici giorni dalla contestazione stessa.

20. Il titolare dell'AIC di medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 130 e' soggetto alla sanzione del pagamento da trentamila euro a centottantamila euro. L'importo della sanzione e' incrementato di una quota variabile dallo 0,1 per cento all'1 per cento del fatturato del medicinale per il quale e' stata riscontrata la violazione.

21. Il titolare dell'AIC di medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 130, e' altresì obbligato, in caso di notizie di rilevante interesse per i pazienti, a pubblicare, a proprie spese, per tre giorni consecutivi sui principali quotidiani nazionali rettifiche, concordate con l'AIFA, di informazioni precedentemente diffuse.

22. Il responsabile di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica, che viola gli obblighi dell'articolo 131, e' soggetto alla sanzione del pagamento della somma da ventimila euro a centoventimila euro.

23. Chiunque viola l'obbligo previsto dall'articolo 130, comma 12, e' soggetto alla sanzione del pagamento della somma da diecimila euro a sessantamila euro.

24. L'inosservanza delle disposizioni previste per i responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie, comporta l'instaurazione nelle sedi competenti di procedimenti per l'erogazione di sanzioni disciplinari, secondo le norme legislative e convenzionali.

Art. 149.

Estensione delle norme del presente titolo ai medicinali autorizzati con procedura centralizzata

1. Ad eccezione del potere di revoca dell'AIC, le disposizioni del presente titolo si applicano anche ai medicinali autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004. In tale ipotesi l'AIFA, quando

adotta provvedimenti cautelativi effettua le comunicazioni e provvede agli altri adempimenti previsti dal citato regolamento.

Art. 150.

Estensione delle disposizioni del titolo ai medicinali omeopatici

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

Titolo XII

ULTERIORI DISPOSIZIONI

Art. 151.

Osservanza degli obblighi di comunicazione all'interno della comunita'

1. Il Ministero della salute verifica l'osservanza, da parte dell'AIFA, di tutti gli obblighi di comunicazione in ambito comunitario previsti dal presente decreto.

2. L'AIFA accetta, di norma, le conclusioni di una ispezione effettuata in altro Stato membro, ai sensi delle disposizioni della direttiva 2001/83/CE, che interessano medicinali commercializzati sul territorio italiano. In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per motivi di salute pubblica l'AIFA non puo' accettare le conclusioni di un'ispezione, ne informa immediatamente la Commissione, l'EMEA e il Ministero della salute.

Art. 152.

Obblighi di comunicazione nei confronti dell'Organizzazione mondiale della sanita'

1. L'AIFA comunica immediatamente all'Organizzazione mondiale della sanita' informazioni adeguate sulle decisioni concernenti medicinali in commercio che possono incidere sulla tutela sanitaria in Paesi terzi.

2. Copia della comunicazione di cui al comma 1 e' inviata all'EMEA e al Ministero della salute.

Art. 153.

Tassativita' delle fattispecie relative a provvedimenti restrittivi

1. L'AIFA puo' rifiutare, sospendere o revocare l'AIC solamente per i motivi specificati nel presente decreto.

2. Le decisioni di sospensione della produzione, o dell'importazione di medicinali provenienti da Paesi terzi, di divieto di vendita e di ritiro dal commercio di un medicinale possono essere prese, rispettivamente, solamente per i motivi indicati negli articoli 146 e 142.

Art. 154.

Estensione di alcune disposizioni sulla farmacovigilanza

1. Le disposizioni del titolo IX che prevedono obblighi a carico degli operatori e delle strutture sanitarie e le correlate sanzioni previste nel titolo XI trovano applicazione anche nei riguardi delle reazioni avverse conseguenti all'impiego di un medicinale per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalita' di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata,

secondo quanto previsto dall'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94.

2. Il Ministro della salute puo' vietare la utilizzazione di medicinali, anche preparati in farmacia, ritenuti pericolosi per la salute pubblica.

Art. 155.

Misure dirette ad assicurare l'indipendenza e la trasparenza delle valutazioni e un miglior coordinamento fra le attivita' dell'AIFA e del Ministero della salute.

1. L'AIFA e, per quanto di competenza, il Ministero della salute, le regioni e le autorita' dalle stesse delegate, adottano adeguate misure affinche' il proprio personale, i relatori e gli esperti incaricati di valutazioni concernenti le autorizzazioni previste dal presente decreto e la sorveglianza dei medicinali non abbiano alcun interesse finanziario o personale nell'industria farmaceutica che puo' incidere sulla loro imparzialita'. I soggetti predetti rilasciano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari. Le dichiarazioni non veritiere che occultano interessi ricompresi nel primo periodo del presente comma comportano l'immediato allontanamento del soggetto dalle attivita' previste dal presente decreto, fatta salva ogni altra conseguenza di legge.

2. L'AIFA rende accessibili al pubblico, con modalita' da pubblicare sul sito internet, i propri regolamenti interni e quelli dei propri organi collegiali che intervengono nelle materie disciplinate dal presente decreto, nonche' gli ordini del giorno delle relative riunioni. Su richiesta, fornisce i verbali delle predette riunioni, accompagnati dalle decisioni adottate e dalle informazioni concernenti le votazioni e le loro motivazioni, compresi i pareri della minoranza.

3. Un rappresentante della competente Direzione generale del Ministero della salute partecipa, con facolta' di esporre la posizione del Ministero della salute su particolari questioni, alle riunioni degli organi collegiali dell'AIFA disciplinati dagli articoli 19 e 20 del decreto del Ministro della salute in data 20 settembre 2004, n. 245. La partecipazione alle riunioni degli organi collegiali dell'AIFA non da' diritto alla corresponsione di alcun emolumento, indennita', compenso o rimborso spese.

Art. 156.

Certificazioni concernenti la produzione di medicinali

1. L'AIFA certifica, a richiesta del produttore, dell'esportatore o delle autorita' di un paese terzo importatore, il possesso da parte del produttore dell'autorizzazione alla produzione di medicinali e materie prime farmacologicamente attive. Nel rilasciare il certificato, l'AIFA:

a) tiene conto delle disposizioni dell'Organizzazione mondiale della sanita';

b) fornisce, per i medicinali gia' autorizzati e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Il produttore che non sia in possesso di un'AIC e' tenuto a fornire all'AIFA, ai fini del rilascio del certificato di cui al comma 1, i motivi della mancanza di tale autorizzazione, nonche' copia dell'AIC nel Paese di destinazione, o la domanda di autorizzazione presentata alle autorita' di tale Paese.

Art. 157.

Sistemi di raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti

1. Fatto salvo quanto previsto in materia di gestione dei rifiuti sanitari dal decreto del Presidente della Repubblica 15 luglio 2003, n. 254, con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'ambiente e tutela del territorio e il Ministro delle attività produttive, previo parere della Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti con oneri a carico degli operatori idonei sistemi di raccolta per i medicinali inutilizzati o scaduti. Tali sistemi possono basarsi anche su accordi, a livello nazionale o territoriale, fra le parti interessate alla raccolta. Con lo stesso decreto sono individuate modalità che rendono possibile l'utilizzazione, da parte di organizzazioni senza fini di lucro, di medicinali non utilizzati, correttamente conservati e ancora nel periodo di validità.

Titolo XIII DISPOSIZIONI FINALI Art. 158.

Abrogazioni; effetti delle autorizzazioni adottate sulla base delle disposizioni abrogate; conferma di disposizioni specifiche.

1. Fatto salvo quanto previsto dall'articolo 10, comma 10, sono abrogati i decreti legislativi 29 maggio 1991, n. 178, 30 dicembre 1992, n. 538, 30 dicembre 1992, n. 539, ad eccezione dell'articolo 12, 30 dicembre 1992, n. 540, ad eccezione dell'articolo 5-bis, 30 dicembre 1992, n. 541, 17 marzo 1995, n. 185, 18 febbraio 1997, n. 44, 8 aprile 2003, n. 95, e loro successive modificazioni. Restano ferme le disposizioni sui medicinali contenute nella legge 14 dicembre 2000, n. 376, e relativi provvedimenti di attuazione, nonché ogni altra disposizione in vigore che impone vincoli e condizioni per il commercio di medicinali per specifiche esigenze di tutela della salute pubblica.

2. Le competenze attribuite all'AIFA dal presente decreto si applicano anche ai rapporti e alle situazioni giuridiche pregresse e ancora in essere, instauratesi sotto la vigenza delle disposizioni dei decreti legislativi abrogati che attribuivano corrispondenti o analoghe competenze al Ministero della sanità o della salute.

3. Quando nella normativa vigente sono richiamate disposizioni contenute nei decreti legislativi abrogati, tali richiami si intendono riferiti alle corrispondenti disposizioni contenute nel presente decreto.

4. I titolari delle autorizzazioni rilasciate dai competenti organi previsti dalla legislazione regionale in conformità di quanto già disciplinato dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, i quali, sulla base della previgente normativa eseguivano operazioni di importazione di materie prime farmacologicamente attive per le quali è oggi richiesta un'autorizzazione ai sensi del titolo IV, possono continuare le stesse operazioni a condizione che ottengano entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto l'autorizzazione da esso prevista.

5. Per consentire la predisposizione della documentazione richiesta dal capo IV del titolo III, per i medicinali la cui data di scadenza dell'autorizzazione cada nei sei mesi successivi alla data di entrata in vigore del presente decreto, il termine per la presentazione delle domande di rinnovo o per l'aggiornamento delle domande ancora in corso, è prorogato di tre mesi.

6. Restano ferme le disposizioni del decreto del Ministro della sanità in data 11 febbraio 1997, recanti modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero, pubblicato nella

Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 72 del 27 marzo 1997, e successive modificazioni. Tali medicinali sono utilizzati esclusivamente per indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gli uffici di sanita' marittima, aerea, di confine e di dogana interna del Ministero della salute, trasmettono all'AIFA, dandone comunicazione alla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici del Ministero della salute, i dati indicati all'articolo 4 del citato decreto ministeriale.

7. Restano ferme le disposizioni del decreto del Ministro della sanita' in data 29 agosto 1997, concernente le procedure di autorizzazione all'importazione parallela di specialita' medicinali per uso umano, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 235 dell'8 ottobre 1997, fatta salva l'attribuzione all'AIFA delle competenze ivi riferite al Ministero della salute.

8. Il viaggiatore ha facolta' di portare con se', al momento dell'ingresso nel territorio nazionale, medicinali registrati in altri Paesi, purché destinati ad un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni, fatte salve, limitatamente agli stupefacenti e sostanze psicotrope di cui al testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, le condizioni e le procedure che possono essere stabilite con decreto del Ministro della salute.

9. Le disposizioni di cui ai decreti ministeriali richiamati ai commi 6 e 7, possono essere modificate con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA o previa consultazione della stessa. Resta in ogni caso ferma la necessita' dell'autorizzazione ministeriale per l'introduzione nel territorio nazionale, nelle ipotesi previste dai commi 6 e 7, di medicinali sottoposti alla disciplina del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni.

10. Con decreto del Ministro della salute, da adottarsi entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, tenuto conto anche delle linee guida EMEA per l'uso compassionevole dei medicinali, sono stabiliti i criteri e le modalita' per l'uso di medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati. Fino alla data di entrata in vigore del predetto decreto ministeriale, resta in vigore il decreto ministeriale 8 maggio 2003, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003.

11. Sono confermate:

a) le tariffe vigenti alla data di entrata in vigore del presente decreto, concernenti le prestazioni rese dal Ministero della salute a richiesta ed utilita' dei soggetti interessati, sulla base di quanto previsto dall'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407;

b) le tariffe gia' previste dall'articolo 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541.

c) le tariffe stabilite per l'esame di domande di AIC di medicinali e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni stesse, in applicazione dell'articolo 5, comma 1, del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44.

12. Le tariffe previste dal comma 11 sono aggiornate, entro il mese di marzo di ogni anno, sulla base delle variazioni annuali dell'indice Istat del costo della vita riferite al dicembre dell'anno precedente. Limitatamente alle tariffe di cui alla lettera c) del comma 11, gli importi, con decreto del Ministro della salute su proposta dell'AIFA, sono aggiornati, in modo proporzionale alle variazioni delle tariffe dovute all'EMEA. In ogni caso le tariffe di cui al comma 11, lettera c), non possono essere inferiori a un quinto degli importi delle tariffe stabilite dai regolamenti comunitari per

le corrispondenti prestazioni dell'EMEA.

13. In caso di mancata corresponsione delle tariffe dovute, se per effetto di procedure di silenzio assenso, l'azienda interessata ha acquisito l'autorizzazione richiesta, nessun'altra domanda concernente il medesimo medicinale puo' essere presa in considerazione se non previo pagamento della tariffa inizialmente non corrisposta.

Art. 159.
Disposizioni finanziarie

1. Dall'attuazione del presente decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

2. Le Amministrazioni pubbliche interessate svolgono gli adempimenti previsti dal presente decreto nei limiti delle risorse finanziarie, umane e strumentali disponibili a legislazione vigente.

Art. 160.
Clausola di cedevolezza

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione, gli articoli 102, 119 e 125 si applicano fino alla data di entrata in vigore della normativa di attuazione della direttiva 2001/83/CE, e successive modificazioni, adottata da ciascuna regione e provincia autonoma, nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e dei principi fondamentali desumibili dal presente decreto.

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

Dato a Roma, addi' 24 aprile 2006

CIAMPI

Berlusconi, Presidente del Consiglio
dei Ministri
La Malfa, Ministro per le politiche
comunitarie
Berlusconi, Ministro della salute (ad
interim)
Fini, Ministro degli affari esteri
Castelli, Ministro della giustizia
Tremonti, Ministro del-l'economia e
delle finanze

Visto, il Guardasigilli: Mastella

Allegato I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, TOSSICO-FARMACOLOGICI E CLINICI IN
MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI

INDICE

Introduzione e principi generali

Parte I

Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione

all'immissione in commercio

1. Modulo 1: Informazioni amministrative
 - 1.1. Indice
 - 1.2. Modulo di domanda
 - 1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo
 - 1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - 1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo
 - 1.3.3. Esempolari e campioni
 - 1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri
 - 1.4. Informazioni riguardanti gli esperti
 - 1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande
 - 1.6. Valutazione del rischio ambientale
2. Modulo 2: Riassunti
 - 2.1. Indice generale
 - 2.2. Introduzione
 - 2.3. Riassunto generale relativo alla qualità
 - 2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica
 - 2.5. Rassegna relativa alla parte clinica
 - 2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica
 - 2.7. Riassunto relativo alla parte clinica
3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche
 - 3.1. Formato e presentazione
 - 3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
 - 3.2.1. Sostanza/e attiva/e
 - 3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari
 - 3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e
 - 3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e
 - 3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e
 - 3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento
 - 3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva
 - 3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e
 - 3.2.2. Medicinale finito
 - 3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito
 - 3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico
 - 3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito
 - 3.2.2.4. Controllo degli eccipienti
 - 3.2.2.5. Controllo del medicinale finito
 - 3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento
 - 3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito
 - 3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito
4. Modulo 4: Relazioni non cliniche
 - 4.1. Formato e presentazione
 - 4.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
 - 4.2.1. Farmacologia
 - 4.2.2. Farmacocinetica
 - 4.2.3. Tossicologia
5. Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici
 - 5.1. Formato e presentazione
 - 5.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali
 - 5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici
 - 5.2.2. Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani
 - 5.2.3. Relazioni sugli studi farmacocinetici sull'uomo
 - 5.2.4. Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo
 - 5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza
 - 5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta
 - 5.2.5.2. Relazioni di studi clinici non controllati, relazioni di

analisi di dati relativi a piu' di uno studio e altre relazioni di studi clinici

5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio

5.2.7. Moduli per i «case reports» la relazione delle prove ed elenchi dei singoli pazienti

Parte II

Dossier specifici di autorizzazione all'immissione in commercio

1. Impiego medico ben noto
2. Medicinali essenzialmente simili
3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche
4. Medicinali di origine biologica simili
5. Medicinali ad associazione fissa
6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali
7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio

Parte III

Medicinali particolari

1. Medicinali di origine biologica
 - 1.1. Medicinali derivati dal plasma
 - 1.2. Vaccini
2. Radiofarmaci e precursori
 - 2.1. Radiofarmaci
 - 2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radiomarcatura
3. Medicinali omeopatici
4. Medicinali a base di erbe
5. Medicinali orfani

Parte IV

Medicinali per terapie avanzate

1. Medicinali per terapia genica (umani e xenogenici)
 - 1.1. Diversita' dei medicinali per terapia genica
 - 1.2. Requisiti specifici relativi al modulo 3
2. Medicinali per terapia cellulare somatica (umani e xenogenici)
3. Requisiti specifici per i medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica (umana e xenogenica) relativi ai moduli 4 e 5
 - 3.1. Modulo 4
 - 3.2. Modulo 5
 - 3.2.1. Studi di farmacologia umana e di efficacia
 - 3.2.2. Sicurezza
4. Dichiarazione specifica sui medicinali per xenotrapianti

Introduzione e principi generali*

*Di norma, il presente allegato cita sia la direttiva comunitaria sia la corrispondente normativa italiana di recepimento. Solo nel caso in cui le direttive si riferiscano a materia non esclusivamente afferente al settore farmaceutico (es. OGM, coloranti ecc.) viene omessa la citazione della corrispondente normativa nazionale.

(1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8 e 10, comma 1 del presente decreto (articoli 8 e 10, paragrafo 1 della direttiva 2001/83/CE), devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali della Comunita' europea», volume 2 B, guida ad uso dei

richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento Tecnico Comune (Common Technical Document - CTD).

(2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4, relazioni non cliniche e il modulo 5, relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.

(3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. E' anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.

(4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

(5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.

(6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione (Capo II del titolo IV del presente decreto), che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione, e ai principi e agli orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» volume 4.

(7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinale/i, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.

(8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano). Per essere prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea - concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea - devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la

buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni del citato decreto legislativo n. 211/2003 (direttiva 2001/20/CE). Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

(9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche, e al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120, e successive integrazioni (direttiva 2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio - BPL).

(10) Tutti i test sugli animali si svolgono secondo quanto stabilito dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116 (direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986), concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

(11) Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentato alle autorità competenti ai sensi dei requisiti dei regolamenti (CE) n. 1084/2003 e (CE) n. 1085/2003 della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

- La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e i requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).

- La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).

- La parte III tratta dei «Requisiti per le domande particolari» relativi ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.

- La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare i requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogenico, o il sistema xenogenico) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

Parte I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

1. Modulo 1: Informazioni amministrative

1.1. Indice

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. Modulo di domanda

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

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati. Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 50, comma 1 del presente decreto (articolo 40 della direttiva 2001/83/CE), unitamente all'elenco dei paesi per i quali e' stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 14 del presente decreto (articolo 11 della direttiva 2001/83/CE) approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali e' stata presentata una domanda di autorizzazione. Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonche' informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto come previsto dall'articolo 8, comma 3, lettera o) del presente decreto e dall'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonche' per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate, per l'etichettatura dei medicinali per uso umano, degli articoli 73 e 74 del presente decreto (titolo V, articolo 63 della direttiva 2001/83/CE) e per il foglietto illustrativo dall'articolo 77 del presente decreto (articolo 59 della direttiva 2001/83/CE).

1.3.3. Esemplari e campioni

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto gia' approvati negli Stati membri

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegate copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto - ai sensi dell'articolo 8, comma 3 del presente decreto e dell'articolo 11 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e dell'articolo 31, comma 1 del presente decreto (articolo 21 della direttiva 2001/83/CEE) - approvati dagli Stati membri, nonche' un elenco dei paesi in cui e' stata presentata domanda.

1.4. Informazioni riguardanti gli esperti

Ai sensi dell'articolo 15, comma 1 del presente decreto (articolo 12, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CEE), gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare

relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualita' del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualita', una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovano la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attivita' professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande

I requisiti specifici per tipi diversi di domande vengono trattati nella parte II del presente allegato.

1.6. Valutazione del rischio ambientale

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva degli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio. Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1. La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

- un'introduzione;
- una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;
- le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonche' il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;
- una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;
- una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;
- adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonche' una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

2. Modulo 2: Riassunti

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici ed i dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 15, comma 1 del presente decreto (articolo 12 della direttiva 2001/83/CE). Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

2.1. Indice generale

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

2.2. Introduzione

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. Riassunto generale sulla parte di qualità

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/ in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio. Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza. Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

2.5. Rassegna relativa alla parte clinica

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significative, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed e'

richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzino i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

- Introduzione
- Riassunto scritto di farmacologia
- Riassunto tabellare di farmacologia
- Riassunto scritto di farmacocinetica
- Riassunto tabellare di farmacocinetica
- Riassunto scritto di tossicologia
- Riassunto tabellare di tossicologia.

2.7. Riassunto relativo alla parte clinica

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. E' richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

- Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici
- Riassunto degli studi di farmacologia clinica
- Riassunto dell'efficacia clinica
- Riassunto della sicurezza clinica
- Sintesi dei singoli studi.

3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche

3.1. Formato e presentazione

L'impostazione generale del modulo 3 e' la seguente:

- Indice
- Insieme dei dati
- Sostanza attiva

Informazioni generali

- Nomenclatura
- Struttura
- Proprieta' generali

Fabbricazione

- Fabbricante/i
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui e' soggetto

- Controllo dei materiali
- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo
- Sviluppo del processo di fabbricazione

Caratterizzazione

- Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche
- Impurezze

Controllo della sostanza attiva

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Giustificazione delle specifiche
- Norme o materie di riferimento
- Sistema di chiusura del contenitore
- Stabilita'
- Riassunto relativo alla stabilita' e conclusioni
- Protocollo di stabilita' e impegni assunti in merito alla

stabilita' successivamente all'approvazione

- Dati di stabilita'
- Medicinale finito
- Descrizione e composizione del medicinale
- Sviluppo farmaceutico
- Componenti del medicinale
- Sostanza attiva
- Eccipienti
- Medicinale
- Sviluppo della formulazione
- Sovradosaggi
- Proprieta' fisico-chimiche e biologiche
- Sviluppo del processo di fabbricazione
- Sistema di chiusura del contenitore
- Caratteristiche microbiologiche
- Compatibilita'

Fabbricazione

- Fabbricante/i
- Formula dei lotti
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui

e' soggetto

- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo

Controllo degli eccipienti

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Giustificazione delle specifiche
- Eccipienti di origine umana o animale
- Nuovi eccipienti

Controllo del medicinale finito

- Specifica/e
- Procedura analitica
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Caratterizzazione delle impurezze
- Giustificazione della/e specifica/he

Standard o materiali di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilita'

- Riassunto relativo alla stabilita' e conclusione
- Protocollo di stabilita' e impegni assunti in merito alla stabilita' successivamente all'approvazione

stabilita' successivamente all'approvazione

- Dati di stabilita'
- Appendici
- Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine

biologica)

- Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
- Eccipienti
- Ulteriori informazioni per la Comunita' europea
- Programma di convalida del processo per il medicinale
- Dispositivo medico
- Certificato/i di idoneita'
- Medicinali che contengano o impieghino nel processo di

fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)

- Bibliografia

3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali

(1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprieta', le operazioni e i requisiti per il controllo della qualita', la stabilita', nonche'

una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

(2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/e sul prodotto finito.

(3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

(4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(5) Le monografie della farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

(6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipiente/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.

(7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipiente/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.

(8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che

- (i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,
- (ii) il controllo di qualita' nel corso della fabbricazione, e
- (iii) la convalida del processo

siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.

In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file.

(9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea. La conformità di tali principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.

(10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.

(11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.

(12) All'occorrenza, deve essere presentata l'eventuale marcatura CE prescritta dalla legislazione comunitaria sui dispositivi medici.

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi individuati di seguito.

3.2.1. Sostanza/e attiva/e

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacopea europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (starting materials) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali

microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico e' un prodotto il cui principio attivo e' una sostanza biologica. Una sostanza biologica e' una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualita' una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonche' le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente all'articolo 1, comma 1, lettera c) e lettera i) del presente decreto (paragrafi (4) e (10) dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE); i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione del comma 1 dell'allegato al regolamento (CEE) n. 726/2004; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato. Tutte le altre sostanze nonche' qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (raw materials).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva /e

a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui e' soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualita' e il controllo di tali materie, nonche' informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualita' ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilita' di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonche' tutti i siti di produzione o impianti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti i seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate. Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva e' conforme alla nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente. E' necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semenza, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni e' inevitabile, il materiale corrispondente puo' essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere

convalidate. La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (seed lot) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilita' delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semenza, se questa dimostrazione non e' sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, e' necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualita' e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.

e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni e' inevitabile, il materiale corrispondente puo' essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.

f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimiche e biologiche della Farmacopea europea.

3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

3.2.1.7. Stabilita' della/e sostanza/e attiva/e

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.

b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilita', comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.

c) Vanno presentati il protocollo di stabilita' e l'impegno di stabilita' successivi all'approvazione.

3.2.2. Medicinale finito

3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti

gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantita' per unita', la funzione dei componenti:

- della/e sostanza/e attiva/e,
- degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,
- dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),
- tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, comma 3 lettera c) del presente decreto (articolo 8, paragrafo 3, lettera c della direttiva 2001/83/CE)

- per le sostanze elencate nella Farmacopea europea o, se non presenti nella Farmacopea europea, nella Farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla Farmacopea in questione,

- per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanita' o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovra' indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,

- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/ CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione e/o nella direttiva 94/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 giugno 1994, sulle sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari.

Per indicare la «composizione quantitativa» della/e sostanza/e attiva/e del medicinale finito si deve, secondo la forma farmaceutica interessata, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unita' di attivita' biologica, o per unita' di dose, o per unita' di peso o di volume.

Le quantita' delle sostanze attive presenti in forma di composti o derivati vanno designate quantitativamente dalla massa totale e, se necessario e pertinente, dalla massa della/e entita' attive della molecola.

Per i medicinali che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantita' di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entita' nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

Le unita' di attivita' biologica vanno utilizzate per le sostanze molecolarmente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanita' ha definito un'unita' internazionale di attivita' biologica, ci si atterra' a tale unita' internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unita' internazionale, le unita' di attivita' biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attivita' delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unita' della Farmacopea europea.

3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguate all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e le caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilita' per lotti, nonche' sull'efficacia e sulla qualita' del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

a) Occorre documentare la compatibilita' della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attivita' del prodotto finito, o la reciproca compatibilita' di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.

b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.

c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.

d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.

e) Quanto alle proprieta' fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attivita' del prodotto finito.

f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonche' le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.

g) Deve essere documentata l'idoneita' del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovra' tener conto della possibile interazione tra medicinale contenitore.

h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla Farmacopea europea e documentati secondo i suoi requisiti.

i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilita' del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera e) del presente decreto (articolo 8, paragrafo 3, lettera d) della direttiva 2001/83/CE), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di accettabilita', che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,

- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneita' del prodotto finito,

- studi sperimentali per dimostrare la validita' del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,

- nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,

- una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilita' di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonche' tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

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

Cio' vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualita' del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale e' essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualita' ed il controllo di tali materie, nonche' informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE emendata.

b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.

c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale e' fabbricato conformemente alle linee guida/principi informativi per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea.

La conformita' a tali linee guida/principi informativi puo' essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneita' in relazione alla monografia pertinente della Farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformita'.

d) Nuovi eccipienti.

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire - in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto - informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici. Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del

capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a se' stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente e' diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a se' stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinche' lo presenti alle autorita' competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicita' relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unita' di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantita' iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unita' fabbricate in un periodo di tempo determinato.

Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il 5% al momento della fabbricazione.

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validita) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si e' provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito.

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identita' di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilita' del medicinale finito

a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;

b) Vanno presentati in idoneo formato i risultati particolareggiati degli studi di stabilita', comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure; nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilita' cumulativa;

c) Vanno presentati il protocollo di stabilita' e gli impegni assunti in merito alla stabilita' cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. Modulo 4: Relazioni non cliniche

4.1. Formato e presentazione.

L'impostazione generale del modulo 4 e' la seguente:

- Indice
- Relazioni di studi
- Farmacologia
- Farmacodinamica primaria
- Farmacodinamica secondaria
- Farmacologia della sicurezza
- Interazioni farmacodinamiche
- Farmacocinetica
- Metodi analitici e relazioni di convalida
- Assorbimento
- Distribuzione

- Metabolismo
- Escrezione
- Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)
- Altri studi farmacocineticici
- Tossicologia
- Tossicita' per somministrazione unica
- Tossicita' per somministrazioni ripetute
- Genotossicita'
- In vitro
- In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
- Cancerogenicita'
- Studi a lungo termine
- Studi a breve o medio termine
- Altri studi
- Tossicita' riproduttiva e dello sviluppo
- Fertilita' e primo sviluppo embrionale
- Sviluppo embrio-fetale
- Sviluppo prenatale e postnatale
- Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta
- Tolleranza locale
- Altri studi tossicologici
- Antigenicita'
- Immunotossicita'
- Studi dei meccanismi
- Dipendenza
- Metaboliti
- Impurezze
- Altro
- Bibliografia

4.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

(1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicita' del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;

b) le proprieta' farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati. E' inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.

(2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terra' conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali e' prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunita' di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicita' embrio-fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/ e sostanza/e attiva/e, lo studio puo' essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

(3) Occorre esaminare la tossicita' e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.

(4) Qualora sussista la possibilita' di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

4.2.1. Farmacologia

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

- Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciuti e convalidati, sia in vivo che in vitro. Le nuove tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o piu' sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.

- Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validita'. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiche' la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

4.2.2.1. Farmacocinetica

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

Lo studio di queste diverse fasi puo' essere effettuato soprattutto con metodi fisici, chimici o eventualmente biologici, nonche' mediante la rilevazione dell'effettiva attivita' farmacodinamica della sostanza stessa.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonche' per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso e' basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilita' di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco). Per tutte le sostanze farmacologicamente attive e' necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustifichino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'extrapolazione tra l'uomo e l'animale.

4.2.3. Tossicologia

a) Tossicita' per somministrazione unica

Una prova di tossicita' per somministrazione unica e' uno studio

qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomo-patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vengano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanze mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

d) Cancerogenicità Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.

2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.

3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditoria. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire

