

## **DLGS 29 maggio 1991, n. 178.**

### **Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali.**

#### **1. Definizioni.**

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

#### **2. Autorizzazione alla produzione di specialità medicinali.**

1. Nessuno può produrre anche a solo scopo di esportazione, una specialità medicinale senza l'autorizzazione del Ministero della sanità, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che lo stabilimento disponga di personale e di mezzi tecnico-industriali adeguati per la preparazione, il controllo e la conservazione di specialità medicinali in conformità alla documentazione fornita dal richiedente, e che sia diretto da persona avente i requisiti prescritti dall'art. 4 (I).
2. Entro novanta giorni dalla data di ricevimento della domanda, corredata di informazioni dirette a comprovare il possesso dei requisiti previsti dal comma 1, il Ministro della sanità adotta le proprie determinazioni. L'autorizzazione rilasciata può essere integrata dall'imposizione di obblighi per garantire l'osservanza dei requisiti previsti dal comma 1. Il diniego di autorizzazione deve essere notificato all'interessato, completo di motivazione.
3. Il termine di cui al comma 2 è sospeso se il Ministero della sanità chiede ulteriori informazioni sullo stabilimento o indica all'interessato le condizioni necessarie per rendere i locali e le attrezzature idonei alla produzione, assegnando un termine per il relativo adempimento.
4. Per ogni modifica delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione deve essere presentata domanda al Ministero della sanità, che provvede sulla stessa entro il termine di trenta giorni, prorogabile fino a novanta giorni in casi eccezionali, fatta salva l'applicazione del comma 3.
5. Quando la modifica concerne l'improvvisa necessità di sostituire il direttore tecnico, il nuovo incaricato può svolgere le proprie mansioni in attesa che il Ministero si pronunci ai sensi del comma 4.
6. In casi giustificati, il titolare dell'autorizzazione di cui al presente articolo può essere autorizzato dal Ministero della sanità, previo consenso del responsabile dell'immissione in commercio del prodotto, se diverso dal predetto titolare, a effettuare in altra officina autorizzata fasi della fabbricazione e dei controlli. In tali ipotesi, la responsabilità delle fasi produttive e di controllo interessate è assunta, oltretutto dal direttore tecnico del committente, dal direttore tecnico dello stabilimento che effettua le operazioni richieste.
7. È vietato il cumulo nella stessa persona della direzione tecnica di più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dello stabilimento principale.

#### **3. Sospensione e revoca dell'autorizzazione alla produzione.**

1. L'autorizzazione è sospesa o, nelle ipotesi più gravi, revocata, per una singola specialità medicinale, per un genere di preparazioni o per l'insieme di queste, se:
  - a) è venuto meno uno dei requisiti di cui all'art. 2, comma 1;
  - b) non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti dal Ministero della sanità all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente, o non sono stati rispettati i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, raccomandati dall'Organizzazione mondiale della sanità;
  - c) il Ministero della sanità non è stato informata entro due giorni lavorativi della sostituzione del direttore tecnico;
  - d) non è stata comunicata al Ministero della sanità qualsiasi altra modifica sostanziale concernente i requisiti di base di cui all'art. 2, comma 1, ovvero detta modifica è stata apportata o mantenuta nonostante il contrario avviso dello stesso Ministero;
  - e) non è stato consentito l'accesso ai locali dell'officina ad ispettori ministeriali o ad altre autorità o agenti incaricati di effettuare controlli;
  - f) uno o più lotti di specialità medicinali non sono stati prodotti e controllati conformemente alle disposizioni vigenti e nella osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione alla immissione in commercio della specialità medicinale;

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

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

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

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

#### **4. Requisiti e compiti del direttore tecnico.**

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

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

a) siano in possesso del diploma di laurea in farmacia, o in chimica, o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale; ove nello stabilimento si effettuino produzione e controllo dei prodotti di cui agli articoli 20 e 22 è ritenuto valido anche il possesso del diploma di laurea in scienze biologiche; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia. L'equivalenza di insegnamenti analoghi impartiti in corsi di laurea diversi è stabilita con decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentito il Consiglio universitario nazionale; con le stesse modalità potrà essere riconosciuta l'equivalenza alle lauree sopra indicate, in relazione ai requisiti richiesti, delle lauree in medicina e chirurgia e in medicina veterinaria nonché, a tutti gli effetti, della laurea in scienze biologiche;

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

b-bis) siano iscritti all'albo professionale (1).

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

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

5. Il direttore tecnico:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **5. Estensione della disciplina relativa all'autorizzazione a produrre specialità medicinali.**

1. Le disposizioni degli articoli 2, 3 e 4 disciplinano anche l'esecuzione di operazioni parziali di preparazione, di divisione e di confezionamento di specialità medicinali, nonché l'esecuzione di controlli di qualità delle specialità medicinali nei casi previsti dalla legge.

2. Le disposizioni medesime disciplinano altresì, per quanto applicabili, la produzione di materie prime farmacologicamente attive.

#### **6. Autorizzazione all'importazione di specialità medicinali.**

1. Nessuno può importare specialità medicinali senza l'autorizzazione del Ministero della sanità, che è rilasciata previo accertamento della idoneità del laboratorio dell'importatore, o di altro laboratorio indicato dall'importatore stesso, ad effettuare i controlli di qualità.

2. L'importatore è tenuto ad effettuare o a far effettuare i controlli di qualità sui singoli lotti importati.

3. Le disposizioni dei commi 1 e 2 non si applicano quando l'importazione riguarda specialità medicinali provenienti da Paesi membri della Comunità economica europea, anche se fabbricate in Paesi terzi, purché in quest'ultimo caso ciascun lotto sia accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione del Paese comunitario di provenienza. Parimenti, non si applicano le disposizioni dei commi 1 e 2 quando si tratti di medicinali che provengano da Paesi con i quali vigono accordi bilaterali che garantiscano la qualità dei prodotti e siano destinati all'impiego nel territorio italiano.

4. A cura del Ministero della sanità è pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, l'elenco degli importatori di specialità medicinali che risultano autorizzati alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

#### **7. Accertamenti sulla produzione di medicinali.**

1. Il Ministero della sanità può:

a) procedere, in qualsiasi momento, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali;

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

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

2. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione ed ai laboratori di controllo dei medicinali sono rinnovate almeno ogni tre anni.

3. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza, da parte del fabbricante, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, dall'Organizzazione mondiale della sanità. Il contenuto della relazione è comunicato al fabbricante e a ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità economica europea che ne faccia richiesta motivata.

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

4. Le spese occorrenti per le attività ispettive alle officine farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico delle aziende titolari degli stabilimenti medesimi.

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

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

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

#### **8. Autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale.**

(modificato dall'art. 1, DLgs. 18 febbraio 1997, n. 44)

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

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

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

b) denominazione della specialità, consistente in nome di fantasia o denominazione comune accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante, o in denominazione scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante;

c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti della specialità, in termini usuali, senza utilizzazione di formule chimiche e, con la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, nel caso in cui tale denominazione esista;

d) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti secondari;

e) posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione, durata di stabilità; se necessario, i motivi delle misure cautelative e di sicurezza da adottare per la conservazione del prodotto, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il prodotto presenta per l'ambiente.

3. Alla domanda devono essere allegati:

a) la descrizione sommaria del modo di preparazione;

b) la descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante o dai fabbricanti: analisi qualitativa e quantitativa dei componenti e del prodotto finito, nonché prove particolari quali prove di sterilità, prove per la ricerca di sostanze pirogene e per la ricerca dei metalli pesanti, prove di stabilità, prove biologiche e di tossicità, controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione;

c) i risultati delle prove:

1) fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche;

2) farmacologiche e tossicologiche, ivi comprese le prove sul potere mutageno, nei casi previsti dalle direttive della Comunità economica europea;

3) cliniche;

d) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, nonché tre campioni della specialità medicinale, tre esemplari dell'etichetta interna ed esterna e tre esemplari del foglio illustrativo accluso alla confezione;

i testi del riassunto delle caratteristiche del prodotto, delle etichette e del foglio illustrativo devono corrispondere alle disposizioni stabilite con decreto del Ministro della sanità, in conformità alle direttive della Comunità economica europea;

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

f) copia di ogni autorizzazione, ottenuta in un altro Stato membro dell'Unione europea o in un paese terzo, ad immettere in commercio il medicinale di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione; copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro;

copia dell'etichetta proposta dal richiedente o approvata dalle autorità competenti dello Stato membro, nonché, in caso di diniego dell'autorizzazione, sia in uno Stato membro che in un paese terzo, copia della documentazione dettagliata recante i motivi del diniego stesso. Le informazioni di cui alla presente lettera sono aggiornate regolarmente.

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

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

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

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

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

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

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

11. Le disposizioni sul contenuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e sui relativi allegati possono essere modificate o integrate con decreto del Ministro della sanità, in conformità

alla direttive ed alle raccomandazioni della Comunità economica europea. Tale decreto può esigere particolari formalità per garantire l'autenticità della documentazione presentata ai sensi del comma 2.

#### **9. Procedura per il rilascio dell'autorizzazione.**

1. Fatto salvo quanto previsto dagli articoli 9-bis e 12-bis, il Ministero della sanità adotta le proprie determinazioni sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio entro il termine di duecentodieci giorni dalla presentazione della domanda stessa.
2. Quando il Ministero della sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda o ad integrare la documentazione, il termine di cui al comma 1 decorre dalla data in cui sono forniti i dati complementari richiesti.
3. Prima di concedere l'autorizzazione, il Ministero della sanità:
  - a) verifica la conformità della documentazione presentata dal richiedente alle disposizioni contenute nell'articolo 8, attenendosi, nell'esame, ai criteri indicati nelle direttive e nelle raccomandazioni della Comunità europea;
  - b) accerta che il fabbricante sia in grado di produrre e controllare la specialità medicinale secondo i metodi descritti nella documentazione ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettere a) e b);
  - c) può sottoporre la specialità medicinale, le relative materie prime ed eventualmente i prodotti intermedi o altri costituenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità ai sensi del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, per accertare l'idoneità dei metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione;
  - d) acquisisce il parere della Commissione unica del farmaco, la quale è tenuta, inoltre, a redigere, in conformità alla normativa comunitaria, una relazione di valutazione e a formulare eventuali osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove analitiche, farmacotossicologiche e cliniche del medicinale interessato; la relazione di valutazione è aggiornata, su richiesta del competente Dipartimento del Ministero della sanità, dalla Commissione unica del farmaco ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi.
4. Con il decreto di autorizzazione sono approvati le etichette, le quali devono recare, fra l'altro, anche il numero dell'autorizzazione, ed i fogli illustrativi dei medicinali, nonché i riassunti delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 8, comma 3, lettera d).
5. Il Ministero della sanità trasmette all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA) copia dell'autorizzazione di cui al comma 4, corredata del riassunto delle caratteristiche del prodotto.
6. Il Ministero della sanità, su proposta dell'Istituto superiore di sanità, sentita la Commissione unica del farmaco ed il Consiglio superiore di sanità, adotta il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali, la cui attuazione è affidata all'Istituto superiore di sanità (I).

#### **9-bis. Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni.**

1. Quando riceve una domanda di autorizzazione di immissione in commercio ai sensi dell'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE e successive modificazioni, il Ministero della sanità decide sulla domanda nel rispetto della procedura e dei termini previsti dalla normativa comunitaria.
2. Il Ministero della sanità, quando, nel corso dell'istruttoria di una domanda di autorizzazione presentata successivamente al 31 dicembre 1997 ai sensi dell'articolo 8, comma 2, è informato, ai sensi dell'articolo 8, comma 3, lettera f), che un altro Stato membro ha autorizzato il medicinale oggetto della domanda, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione. Entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione il Ministero della sanità riconosce la decisione del primo Stato membro e il riassunto delle caratteristiche del prodotto da esso approvato oppure, se ritiene che l'autorizzazione del medicinale presenti un rischio per la sanità pubblica, attiva la procedura prevista dagli articoli 10 e seguenti della direttiva 75/319/CEE e successive modificazioni.
3. Per le domande di autorizzazione presentate tra il 1° gennaio 1995 e il 31 dicembre 1997, l'attivazione della procedura di cui al comma 2 è facoltativa

#### **10. Effetti dell'autorizzazione.**

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

#### **11. Durata e rinnovo dell'autorizzazione.**

1. L'autorizzazione ha la durata di cinque anni a decorrere dalla pubblicazione del relativo decreto ministeriale nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana ed è rinnovabile per periodi quinquennali.
2. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione, il titolare deve presentare domanda al Ministero della sanità, non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, allegando l'elenco di tutte le modifiche dell'autorizzazione originale autorizzate dal Ministero della sanità o, comunque, approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, nonché un rapporto dettagliato dei casi di presunte reazioni avverse. In assenza del rapporto, che deve essere corredato di una idonea valutazione scientifica e dei dati relativi alle vendite, non può avere luogo il rinnovo. Ai fini della valutazione della domanda, il Ministero della sanità tiene conto, in particolare, dei dati di farmacovigilanza

3. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della sanità abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.
4. Il rinnovo dell'autorizzazione si riferisce all'autorizzazione originale di un medicinale e a tutte le modifiche di detta autorizzazione, come individuate dal Regolamento (CE) n. 542/95, della Commissione, del 10 marzo 1995, intervenute fino alla data del rinnovo; il mancato rinnovo di una autorizzazione comporta, salvo diversa determinazione ministeriale, l'automatica decadenza di tutte le modifiche della stessa autorizzate dal Ministero della sanità, o approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4

#### **12. Modifiche di specialità medicinali.**

1. Nessuna modifica può essere apportata a una specialità medicinale, o al relativo confezionamento o agli stampati senza autorizzazione del Ministero della sanità.
2. Con decreto del Ministro della sanità sono indicati, in relazione ai vari tipi di modifica, quali documenti e informazioni, fra quelli previsti dall'art. 8, devono essere presentati a corredo della domanda. In sede di prima applicazione il decreto è emanato entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

#### **12-bis. Modifiche di scarsa rilevanza delle autorizzazioni.**

1. In deroga a quanto stabilito dall'articolo 12, comma 1, per le modifiche secondarie delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dal Ministero della sanità, elencate nell'allegato I, si applicano le disposizioni del presente articolo.
2. Per apportare una modifica secondaria il richiedente è tenuto ad inviare al Ministero della sanità una notifica accompagnata dalla documentazione dimostrativa del soddisfacimento delle condizioni previste dall'allegato I, da tutti i documenti stampati modificati in conseguenza della richiesta.
3. Qualora si debbano apportare più modifiche ad un'unica autorizzazione, si deve presentare una notifica per ogni modifica desiderata e ciascuna notifica deve contenere un riferimento alle altre presentate. È sufficiente l'invio di una sola notifica quando la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio comporti necessariamente altri cambiamenti; in questo caso, la notifica deve illustrare il rapporto intercorrente tra la modifica principale e quelle conseguenti.
4. Trascorsi trenta giorni dalla data della nota del Ministero della sanità che dà atto della regolarità della notifica senza alcuna ulteriore comunicazione, la modifica notificata si intende approvata.
5. Nell'ipotesi prevista nel comma 3, secondo periodo, unitamente alla modifica principale, si intendono approvate, nel termine di cui al comma 4, anche le modifiche conseguenti, a condizione che esse siano state chiaramente specificate nella notifica.
6. Quando le modifiche riguardano il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura o il foglietto illustrativo, l'interessato è tenuto a trasmettere al Ministero della sanità copia dei testi aggiornati entro trenta giorni dall'approvazione di cui al comma 4.
7. Le modifiche derivanti dall'applicazione del presente articolo sono comunicate dagli interessati al Ministero della sanità e alle Federazioni nazionali degli ordini dei medici chirurghi e odontoiatri e dei farmacisti e pubblicate, a spese degli interessati medesimi, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, seconda parte, in base a modello predisposto dal Ministero medesimo. Il Ministero della sanità provvede semestralmente a pubblicare nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana l'elenco delle modifiche intervenute.
8. Relativamente ai medicinali disciplinati dagli articoli 20 e 22, la procedura di cui al presente articolo non si applica per le modifiche secondarie di cui ai numeri 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24 e 25 dell'allegato I.
9. Con decreto del Ministro della sanità vengono adottate modifiche e integrazioni dell'allegato I, tenuto conto di eventuali modifiche dell'allegato I al Regolamento (CE) n. 542/95

#### **12-ter. Variazioni restrittive delle autorizzazioni per motivi di sicurezza.**

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

#### **13. Diniego dell'autorizzazione all'immissione in commercio.**

1. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, deve essere notificato entro i termini di cui ai commi 1 e 2 dell'art. 9. L'interessato può presentare opposizione al provvedimento di diniego; sull'opposizione il Ministro della sanità decide sentito il Consiglio superiore di sanità.
2. L'autorizzazione è negata quando, in seguito all'esame della documentazione allegata alla domanda ed ai controlli eventualmente eseguiti, si accerta:
  - a) che la specialità medicinale è nociva nelle normali condizioni di impiego;
  - b) che essa non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
  - c) che l'effetto terapeutico manca o non è stato sufficientemente dimostrato dall'interessato;
  - d) che le indicazioni contenute nella domanda e i documenti allegati non sono conformi alle disposizioni dell'art. 8.

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

1. L'autorizzazione alla immissione in commercio di una specialità medicinale può essere revocata.
2. La revoca, che comporta il definitivo ritiro dal commercio della specialità medicinale, è disposta quando:
  - a) le informazioni fornite a norma del precedente art. 8 sono erranee;
  - b) la specialità medicinale risulta nociva nelle normali condizioni di impiego;
  - c) la specialità non consente di ottenere l'effetto terapeutico;
  - d) la specialità non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
  - e) non sono stati eseguiti controlli sul prodotto finito, o sui componenti, o su prodotti intermedi di fabbricazione, o il titolare dell'autorizzazione non prova l'avvenuta esecuzione dei controlli stessi ai sensi dell'art. 3, o omette di apportare al metodo di analisi le modifiche necessarie per un controllo più sicuro della specialità medicinale, alla luce dell'aggiornamento tecnico e del progresso scientifico tenendo conto della necessità di adottare metodi scientifici generalmente accettati
3. La revoca è disposta previa contestazione dei fatti al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il quale ha facoltà di presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa. Il provvedimento è adottato dal Ministero, sentito il Consiglio superiore di sanità.
4. Qualora, nei casi previsti dal comma 2, sia opportuno acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, il Ministro della sanità può sospendere l'autorizzazione. La sospensione può essere altresì disposta in caso di lievi irregolarità di cui al comma 2, sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.
5. Il Ministero della sanità può inoltre, con provvedimento motivato, vietare la vendita e, se del caso, l'utilizzazione, nonché disporre il ritiro dal commercio di specialità medicinali, anche limitatamente a singoli lotti, quando sia accertata l'esistenza di una delle condizioni di cui alle lettere b), c) e d) del comma 2, ovvero risulti che non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della fabbricazione, o che non sono stati osservati gli obblighi e le condizioni imposti all'atto del rilascio dell'autorizzazione alla produzione o successivamente. Il Ministero della sanità ha altresì facoltà di disporre il sequestro della specialità medicinale quando sussistano elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del prodotto possa assicurare una efficace tutela della salute pubblica.
6. Le modificazioni delle specialità medicinali non preventivamente autorizzate comportano la revoca dell'autorizzazione; se le modificazioni attengono alle indicazioni apposte sui recipienti e sulle confezioni, nonché sui fogli illustrativi, la revoca è disposta quando è trascorso inutilmente il termine indicato nell'apposita diffida inviata all'interessato.
7. Con il decreto che dispone, su rinuncia del titolare, la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale o che dispone una modifica di detta autorizzazione, il Ministero della sanità, quando a ciò non ostino motivi di sanità pubblica, concede un termine per il ritiro dal commercio della specialità medicinale oggetto di revoca o modifica. In caso di modifiche approvate ai sensi dell'articolo 12-bis, comma 4, è concesso lo smaltimento delle scorte della specialità medicinale oggetto di modifica, fatta salva diversa determinazione del Ministero della sanità per esigenza di tutela della sanità pubblica.
8. I decreti di sospensione, di revoca o di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i provvedimenti di cui al comma 5 sono pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'emanazione. Gli stessi decreti, ad eccezione di quelli che dispongono la revoca su rinuncia, sono notificati ai titolari delle autorizzazioni.

#### **15. Provvedimenti dell'autorità amministrativa in caso di irregolarità nel commercio dei medicinali.**

1. In caso di vendita di specialità medicinale per la quale l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata ovvero sia stata sospesa o revocata, o di specialità medicinale avente una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, il Ministero della sanità ne dispone l'immediato ritiro dal commercio e può, ove sussista responsabilità anche del produttore, provvedere alla immediata chiusura, parziale o totale, dello stabilimento in cui risulta prodotta la specialità. L'ordine di ritiro dal commercio è facoltativo se la modifica di composizione non appare rilevante sotto il profilo sanitario.
2. Il Ministro della sanità può disporre il sequestro della specialità medicinale quando sussistano elementi per ritenere che solo la sottrazione della materiale disponibilità del prodotto possa assicurare una efficace tutela della salute pubblica. I provvedimenti adottati ai sensi del comma 1 e del presente comma sono pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana entro tre giorni dall'adozione.
3. Nelle ipotesi di cui al comma 1, l'autorità amministrativa competente può ordinare la chiusura, per un periodo di tempo da quindici a trenta giorni, della farmacia presso la quale i farmaci siano stati posti in vendita o detenuti per la vendita.
4. Qualora successivamente si ripetano, almeno due volte, presso la stessa farmacia i fatti previsti dal comma 1, l'autorità amministrativa competente dispone la decadenza dell'esercizio.

#### **16. Prescrizioni di carattere generale relative ai medicinali.**

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

#### **17. Pubblicazione delle specialità medicinali autorizzate.**

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

#### **18. Medicinali pronti per l'impiego provenienti dall'estero.**

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

#### **19. Mancata immissione e ritiro dal commercio di un medicinale.**

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

2. Il responsabile dell'immissione in commercio ha l'obbligo di notificare immediatamente al Ministero della sanità e alle competenti autorità sanitarie di altri Stati membri eventualmente interessati qualsiasi iniziativa diretta a ritirare il prodotto dal mercato o a sospendere la commercializzazione. In tale eventualità, il Ministero della sanità provvede alla sospensione dell'autorizzazione

2-bis. La revoca della sospensione dell'autorizzazione adottata dal Ministero della sanità ai sensi dei commi 1 e 2 è disposta previo pagamento, da parte dell'impresa interessata, di una tariffa pari al 30 per cento di quella corrisposta per ottenere l'autorizzazione sospesa. La sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio non si applica, in ogni caso, ai medicinali di cui è documentata dalle imprese l'esportazione verso altri Paesi

#### **20. Disposizioni particolari per i medicinali costituiti da vaccini, tossine, sieri e allergeni.**

1. Sono sottoposti alla disciplina del presente decreto i vaccini, le tossine e sieri, costituiti da:

- a) agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva;
- b) agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato di immunità;
- c) agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva.

2. Sono altresì sottoposti alla disciplina del presente decreto gli allergeni, intendendosi per essi i medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunologica ad un agente allergizzante.

3. Ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti indicati ai commi 1 e 2, il produttore deve dimostrare di essere in grado di assicurare in modo riproducibile la conformità della partita, convalidando i processi di fabbricazione utilizzati; la documentazione di convalida deve essere sottoposta al Ministero della sanità, che acquisisce al riguardo il giudizio tecnico dell'Istituto superiore di sanità.

4. Alle ispezioni negli stabilimenti di produzione di medicinali immunologici, disposte ai sensi e con le modalità dell'art. 7, partecipano tecnici dell'Istituto superiore di sanità.

5. Prima della loro distribuzione, sono sottoposti a controllo di stato, partita per partita:

- a) i vaccini vivi;
- b) i medicinali immunologici utilizzati per l'immunizzazione attiva dei bambini o di altri gruppi a rischio;
- c) i medicinali immunologici utilizzati in programmi di immunizzazione attiva collettiva;
- d) i medicinali immunologici nuovi o preparati con l'ausilio di tecniche nuove o modificate, ovvero che presentino carattere innovativo per il produttore.

6. Con decreto del Ministro della sanità, sentiti l'Istituto superiore di sanità ed il Consiglio superiore di sanità, sono dettate prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli previsti dal comma 5, che, effettuati dall'Istituto superiore di sanità, nel rispetto dell'art. 3 della legge 7 agosto 1973, n. 519, e successive modifiche ed integrazioni, devono essere completati entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

7. Con le modalità indicate nel comma 6:

- a) possono essere sottoposti a controllo di stato, tenuto conto delle direttive della Comunità economica europea, medicinali immunologici diversi da quelli indicati nel comma 5 quando lo richiedano particolari esigenze di tutela della salute pubblica;
- b) può essere stabilito che, per determinati prodotti, il controllo di stato sia effettuato, anziché su campioni dei medicinali, sulla documentazione relativa ai controlli eseguiti dal produttore;
- c) possono essere esentati dal controllo di stato medicinali immunologici che offrono sufficienti garanzie di sicurezza e uniformità.



8. Il controllo di stato non è richiesto quando la partita è stata già sottoposta ad analogo controllo da parte dell'autorità sanitaria dello Stato nel quale è avvenuta la produzione, che faccia parte della CEE o con il quale esistano accordi bilaterali.

9. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 5 della direttiva n. 89/342/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministro della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con decreto 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 17 agosto 1989.

## **21. Disposizioni particolari per i radiofarmaci.**

1. Sono sottoposti alla disciplina del presente decreto i radiofarmaci per uso umano, ad eccezione dei radionuclidi utilizzati in forma pre confezionata.

2. Ai fini del presente decreto, si intende per:

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

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

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

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

3. L'autorizzazione prevista dall'art. 8 si applica ai generatori, ai kit, ai radiofarmaci precursori, nonché ai radiofarmaci preparati industrialmente. L'autorizzazione predetta non è richiesta, peraltro, per i radiofarmaci preparati al momento dell'uso, conformemente alle istruzioni del fabbricante, da persone o stabilimenti autorizzati ad usare tali medicinali, in un centro di cura autorizzato e purché il radiofarmaco sia preparato a partire da generatori, kit o radiofarmaci precursori per i quali sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. I radiofarmaci non sono sottoposti al regime dei "prezzi amministrati".

5. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 7 della direttiva n. 89/343/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministro della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con il decreto richiamato dall'art. 20, comma 9.

## **22. Disposizioni particolari per i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani.**

1. Fatte salve le disposizioni di cui alla legge 4 maggio 1990, n. 107, i medicinali a base di costituenti del sangue preparati industrialmente sono sottoposti alla disciplina del presente decreto.

2. Non rientrano nel campo di applicazione del presente decreto il sangue intero, il plasma e gli emoplasti di origine umana.

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

4. Il Ministro della sanità può stabilire, con decreto, che i produttori di cui al comma 3 forniscano al Ministero della sanità copia di tutti i resoconti di controllo sottoscritti dal direttore tecnico dello stabilimento.

5. Con decreto del Ministro della sanità, sentiti l'Istituto superiore di sanità e il Consiglio superiore di sanità, i medicinali derivati dal sangue o dal plasma umani, allo stato sfuso o già pronti per l'uso, possono essere sottoposti a controllo di stato, con le tariffe di cui all'art. 3, comma secondo, della legge 7 agosto 1973, n. 519, e successive modificazioni ed integrazioni; con la stessa procedura sono dettate prescrizioni e modalità per l'effettuazione di tale controllo, che deve essere completato entro sessanta giorni dalla ricezione dei campioni.

6. Fino all'entrata in vigore delle disposizioni di recepimento delle norme comunitarie che dovranno essere adottate ai sensi dell'art. 6 della direttiva n. 89/381/CEE, per i prodotti di cui al presente articolo valgono, in quanto applicabili, le disposizioni stabilite dal Ministero della sanità, per la generalità delle specialità medicinali, con il decreto richiamato dall'art. 20, comma 9.

## **23. Sanzioni penali.**

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione di specialità senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 2, ovvero la 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 lire diecimilioni a lire centomilioni. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata pur

essendo intervenuta la mancanza del direttore tecnico o l'accertata inefficienza delle attrezzature essenziali per la produzione e il controllo delle specialità medicinali.

2. Le pene di cui al comma 1 si applicano altresì a chi importa medicinali senza munirsi dell'autorizzazione prevista dal comma 1 dell'art. 6 o non effettua o non fa effettuare i controlli di qualità di cui al comma 2 dello stesso articolo.

3. Chiunque mette in commercio specialità medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata ovvero sia stata sospesa o revocata, o specialità medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'arresto sino a un anno e con l'ammenda da lire duemilioni a lire diecimilioni. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.

4. Il farmacista che abbia messo in vendita o che detenga per vendere specialità medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata, o specialità medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, è punito con l'ammenda da lire ottocentomila a lire duemilionequattrocentomila 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 lire unmilioneaiecentomila a lire quattromilioni e della sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi. Le pene sono ridotte della metà quando la difformità della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.

5. Le pene di cui ai commi 3, primo periodo, e 4, primo e secondo periodo, si applicano altresì in caso di violazione dei provvedimenti adottati dal Ministero della sanità ai sensi del comma 5 dell'art. 14.

#### **24. Sanzioni amministrative.**

1. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni di cui agli articoli 12, comma 1, e 19, si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire tremilioni a lire diciottomilioni.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di inottemperanza agli obblighi previsti dall'art. 4, comma 5, il direttore tecnico soggiace alla sanzione amministrativa da lire duecentomila a lire unmilione duecentomila. La sanzione è raddoppiata in caso di violazione dell'obbligo di cui alla lettera e) del comma citato. In tale ipotesi, inoltre, il Ministero della sanità può sospendere il direttore tecnico dalle sue funzioni per un periodo di tempo non superiore a sei mesi.

#### **25. Ambito di applicazione del decreto.**

1. Fatte salve le definizioni dell'art. 1, la disciplina del presente decreto, ad eccezione delle disposizioni dell'art. 4, comma 7, e dell'art. 17, si applica esclusivamente ai medesimi per uso umano.

2. Le disposizioni del presente decreto che si riferiscono alle specialità medicinali si applicano, a partire dal 1° gennaio 1992, anche agli altri farmaci preconfezionati prodotti industrialmente, ad eccezione dei prodotti omeopatici.

3. Le disposizioni sull'autorizzazione all'ammissione in commercio non si applicano ai medicinali industriali destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo, né ai prodotti intermedi destinati ad ulteriore trasformazione da parte di un fabbricante autorizzato.

4. Parimenti le disposizioni sulla autorizzazione all'immissione in commercio non si applicano ai medicinali industriali:

a) preparati per essere destinati ad esclusiva esportazione;

b) preparati su richiesta del medico, scritta e non sollecitata, il quale si impegna ad utilizzare i prodotti su pazienti propri o della struttura alla quale è preposto, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano 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

5. Nelle ipotesi disciplinate dal comma 4 il produttore è tenuto a comunicare subito al Ministero della sanità le preparazioni effettuate; è fatto divieto al produttore di sollecitare in qualunque modo, anche attraverso informazione scientifica sulle caratteristiche dei medicinali, le richieste del medico

6. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni del comma 5 il produttore è assoggettato alla sanzione amministrativa da lire dieci milioni a lire sessanta milioni

7. Le disposizioni dell'art. 6 e quelle sull'autorizzazione all'immissione in commercio non si applicano, fatto in ogni caso salvo quanto disposto dal testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenze, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, ai quantitativi di medicinali:

a) che vengano personalmente portati dal viaggiatore al momento dell'ingresso nel territorio nazionale purché destinati ad un trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni (V);

b) o che vengano spediti su richiesta del medico curante, secondo le modalità da stabilirsi con decreto del Ministro della sanità.

8. Il Ministro della sanità può vietare la utilizzazione di medicinali, anche preparati in farmacia, ritenuti pericolosi per la salute pubblica.

## **26. Disposizioni transitorie e finali.**

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

## **Allegato I (I)**

(articolo 12-bis)

Modifiche secondarie di un'autorizzazione all'immissione in commercio

1. - Modifica consecutiva alla o alle modifiche della o delle autorizzazioni di fabbricazione.

Nota bene: l'autorizzazione di fabbricazione modificata deve essere presentata all'autorità competente.

Modifica nel nome di un fabbricante del medicinale. Condizioni da soddisfare: lo stabilimento di fabbricazione deve rimanere il medesimo.

Modifica dello o degli stabilimenti di fabbricazione per tutto o parte del processo produttivo del medicinale. Condizioni da soddisfare: nessuna modifica né del processo produttivo né delle specifiche, compresi metodi di prova.

Revoca della licenza di fabbricazione ad uno stabilimento di fabbricazione

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

3. Cambiamento di nome o di ragione sociale o denominazione sociale o indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Condizioni da soddisfare: il titolare dell'autorizzazione deve essere lo stesso soggetto o la stessa società.

4. Sostituzione di un eccipiente con un altro equivalente (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica). Condizioni da soddisfare: identità delle caratteristiche funzionali, nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione per le forme solide.

5. - Modifica nel sistema di colorazione del prodotto (aggiunta, soppressione o sostituzione di uno o più coloranti).

Condizioni da soddisfare: stesse caratteristiche funzionali, nessuna modifica del profilo di dissoluzione per le forme solide. Gli adattamenti di piccola rilevanza alla formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite un eccipiente che di norma rappresenta una frazione importante della formulazione

6. - Modifica nel sistema di aromatizzazione del prodotto (aggiunta, soppressione o sostituzione di uno o più aromi).

Condizioni da soddisfare: l'aroma proposto deve essere conforme alla direttiva 88/388/CEE del consiglio. Gli adattamenti di piccola rilevanza alla formulazione per mantenere il peso totale devono avvenire tramite un eccipiente che di norma rappresenta una frazione importante della formulazione

7. Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o dell'involucro delle capsule. Condizioni da soddisfare: nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione.

8. Modifica della composizione qualitativa del materiale del condizionamento primario. Condizioni da soddisfare: il materiale proposto per i contenitori deve essere perlomeno equivalente al materiale approvato per quanto riguarda le proprietà pertinenti e il cambiamento non deve riguardare i prodotti sterili.

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

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

10-bis. - Aggiunta o sostituzione del dosatore per le forme liquide per uso orale e per altre forme liquide. Condizioni da soddisfare: le dimensioni e l'eventuale precisione del dosatore proposto devono essere compatibili con la posologia approvata

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

11-bis. - Modifica nel nome di un fabbricante del principio attivo. Condizioni da soddisfare: il fabbricante del principio attivo deve restare il medesimo

11-ter. - Modifica del fornitore di un composto intermedio impiegato nella fabbricazione del principio attivo. Condizioni da soddisfare: le specifiche, il metodo di sintesi e le procedure di controllo della qualità sono identiche a quelle già approvate

12. Modifica secondaria del processo di fabbricazione delle sostanze attive. Condizioni da soddisfare: le specifiche non devono subire effetti negativi; non si devono verificare cambiamenti delle proprietà fisiche, nuove impurità o cambiamenti del livello delle impurità che richiedano ulteriori studi sulla sicurezza. Condizione alternativa: ...o deve essere fornito un certificato di idoneità della Farmacopea europea

12-bis. - Modifica nella specifica del materiale iniziale o intermedio usato nella fabbricazione del principio attivo. Condizioni da soddisfare: la specifica deve essere più rigorosa o devono essere aggiunte nuove prove e limiti

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

14. Modifica delle specifiche relative alla sostanza attiva. Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove o nuovi limiti.

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

15-bis. - Modifica dei controlli in corso di lavorazione applicati durante la fabbricazione del medicinale. Condizioni da soddisfare: la specifica deve essere più rigorosa o devono essere aggiunte nuove prove e limiti

16. Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito. Condizioni da soddisfare: la modifica non deve influenzare l'idoneità della produzione.

17. Modifica delle specifiche relative al medicinale. Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.

18. Sintesi o recupero di eccipienti non facenti parte della Farmacopea, ma descritti nella documentazione originale. Condizioni da soddisfare: le specifiche non devono subire effetti negativi, non si devono verificare nuove impurità o cambiamenti nel livello delle impurità che richiedano ulteriori studi in materia di sicurezza, non devono risultare cambiamenti nelle proprietà fisico-chimiche.

19. Modifica delle specifiche relative agli eccipienti contenuti in un medicinale (esclusi i coadiuvanti per vaccini e gli eccipienti di origine biologica). Condizioni da soddisfare: le specifiche devono essere rafforzate oppure devono essere introdotti nuove prove e nuovi limiti.

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

20-bis. - Prolungamento della durata di stabilità o del periodo di ripetizione della prova del principio attivo. Condizioni da soddisfare: sono stati effettuati gli studi di stabilità al protocollo che è stato approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio; gli studi devono indicare che le specifiche autorizzate relative alla durata di stabilità sono ancora soddisfatte

21. Modifica della durata di validità dopo l'apertura della confezione. Condizioni da soddisfare: gli studi devono dimostrare che le specifiche relative alla durata di validità concordata sono ancora rispettate.

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

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

24. Cambiamento delle procedure di prova relative alla sostanza attiva. Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che le nuove procedure di prova sono perlomeno equivalenti alle precedenti.

24-bis. - Modifica nella procedura di prova per un materiale iniziale o intermedio impiegato nella fabbricazione del principio attivo. Condizioni da soddisfare: i risultati della convalida del metodo

comprovano che la nuova procedura è quantomeno equivalente alla procedura precedente. La specifica non deve risultarne pregiudicata

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

26. Modifiche legate ai supplementi aggiunti alla Farmacopea, (se negli incartamenti si fa riferimento all'edizione "attuale" della Farmacopea; non occorre alcuna notifica, purché la modifica sia apportata entro sei mesi dall'adozione della monografia). Condizioni da soddisfare: la modifica deve essere apportata al solo fine di attuare nuove disposizioni previste dal supplemento. Nei casi in cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fa rinvio all'edizione attuale della Farmacopea, non è richiesta alcuna domanda di modifica sempreché la modifica sia introdotta entro sei mesi dall'adozione della monografia riveduta

27. Cambiamento delle procedure di prova relative agli eccipienti non inseriti nella Farmacopea. Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente.

28. Cambiamento delle procedure di prova relative al condizionamento primario. Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è perlomeno equivalente alla precedente.

29. Cambiamento delle procedure di prova relative ai dispositivi di somministrazione. Condizioni da soddisfare: i risultati delle prove di convalida devono indicare che la nuova procedura è almeno equivalente alla precedente.

30. - Modifica nella dimensione della confezione di un medicinale. Condizioni da soddisfare: le specifiche relative ai medicinali non devono subire effetti negativi, le nuove dimensioni devono essere coerenti con il dosaggio e la durata approvati e riportati nella sintesi delle caratteristiche del prodotto; la modifica non deve riguardare i preparati parenterali. Il materiale di condizionamento rimane lo stesso

31. Modifica della forma del contenitore. Condizioni da soddisfare: il prodotto non deve subire nel contenitore modifiche di qualità e di stabilità, non si devono verificare cambiamenti nelle interazioni contenitore prodotto; la modifica non riguarda una componente fondamentale del materiale di condizionamento che ha incidenza sulla somministrazione o sull'uso del medicinale

32. Modifica di impressioni rilievi o altre marcature (escluse incisioni) su compresse o impressioni su capsule, compresa l'aggiunta o la modifica di inchiostri usati per marcare il medicinale. Condizioni da soddisfare: i nuovi, contrassegni non devono generare confusione con altre compresse o capsule

33. - Cambiamento di dimensione delle compresse, delle capsule, delle supposte e dei pessari (ovuli) in assenza di modifiche della composizione quantitativa e della massa media. Condizioni da soddisfare: non si deve verificare nessun cambiamento delle modalità di dissoluzione

34. - Modifica nel processo di fabbricazione di una componente non proteinica, dovuta alla successiva introduzione di un procedimento biotecnologico. Deve essere rispettata la normativa comunitaria applicabile a gruppi specifici di prodotti. I medicinali contenenti componenti proteiche ottenute da un procedimento biotecnologico rientrano nel campo di applicazione della parte A del regolamento (CEE) n. 2309/93.

Modifica nel processo di fabbricazione di componenti conformi ad una monografia della Farmacopea europea e verificati mediante un certificato di idoneità della Farmacopea europea. Condizioni da rispettare: le specifiche e le proprietà fisico-chimiche e tutte le caratteristiche del componente rimangono inalterate.

Modifica nel processo di fabbricazione per componenti che richiedono una nuova procedura di prova delle impurità. Condizioni da rispettare: le specifiche e le proprietà fisico-chimiche e tutte le caratteristiche del componente rimangono inalterate. Il metodo di fabbricazione può lasciare impurità non controllate nella monografia della Farmacopea; queste devono essere segnalate e deve essere descritta un'adeguata procedura di ricerca. Tale ricerca supplementare deve essere specificata in un certificato di idoneità della Farmacopea europea.