

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA



PARTE PRIMA

Roma - Sabato, 3 maggio 2003

SI PUBBLICA TUTTI
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

La Gazzetta Ufficiale, oltre alla Serie generale, pubblica quattro Serie speciali, ciascuna contraddistinta con autonoma numerazione:

- 1^a Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2^a Serie speciale: Comunità europee (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3^a Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4^a Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 8 aprile 2003, n. 95.

Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali Pag. 3

DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di San Leucio del Sannio e nomina del commissario straordinario Pag. 9

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di Ottaviano e nomina del commissario straordinario Pag. 9

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di Oleggio e nomina del commissario straordinario Pag. 10

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di Rosazza .. Pag. 11

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di San Vito di Leguzano e nomina del commissario straordinario Pag. 11

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
15 aprile 2003.

Scioglimento del consiglio comunale di Mango e nomina del commissario straordinario Pag. 12

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero della giustizia

DECRETO 16 aprile 2003.

Riconoscimento alla sig.ra Parodi Solari Morella Consuelo di titolo di studio estero quale titolo abilitante per l'esercizio in Italia della professione di psicologo Pag. 13

DECRETO 16 aprile 2003.

Riconoscimento alla sig.ra Farfan Maria Marta di titolo di studio estero quale titolo abilitante per l'esercizio in Italia della professione di avvocato Pag. 13

DECRETO 16 aprile 2003.

Riconoscimento alla sig.ra Carugatti Monica Alicia di titolo di studio estero quale titolo abilitante per l'esercizio in Italia della professione di psicologo Pag. 14

DECRETO 16 aprile 2003.

Riconoscimento alla sig.ra Esteban Vidal Pilar di titolo di studio estero quale titolo abilitante per l'esercizio in Italia della professione di psicologo Pag. 15

DECRETO 16 aprile 2003.

Riconoscimento alla sig.ra Avila Reyes Paula Maria di titolo di studio estero quale titolo abilitante per l'esercizio in Italia della professione di psicologo Pag. 16

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 8 aprile 2003, n. 95.

Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la direttiva 2000/38/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, che modifica il capitolo V-bis - Farmacovigilanza - della direttiva 75/319/CEE del Consiglio, concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali;

Vista la legge 1° marzo 2002, n. 39, ed in particolare l'allegato A;

Visto il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44;

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

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 7 dicembre 2000, n. 435, recante norme di organizzazione del Ministero della sanità;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 12 marzo 2003;

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

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 aprile 2003;

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

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

1. Al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) l'articolo 2 è sostituito dal seguente:

«Art. 2. — 1. Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo alla Direzione generale per la valutazione dei medicinali e per la farmacovigilanza del Ministero della salute, di seguito denominato "Direzione".

2. La Direzione, senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato, conformemente alle modalità eventualmente concordate a livello comunitario e definite dall'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali - EMEA - di seguito denominata "Agenzia":

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'Agenzia, con i competenti organismi degli Stati membri e con la Commissione europea alla costituzione ed alla gestione di una rete informatizzata europea per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti la 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 farmacoutilizzazione, 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, in collaborazione con la Commissione unica del farmaco e il Consiglio superiore di sanità, a predisporre la relazione annuale al Parlamento sulla farmacovigilanza.

3. Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con la Direzione nell'attività di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono alla Direzione ai sensi dell'articolo 4. Le regioni, inoltre 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 farmaci a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri di farmacovigilanza.

4. La Direzione organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche con i responsabili di farmacovigilanza presso le regioni per concordare le modalità operative relative alla gestione della farmacovigilanza.»;

b) l'articolo 3 è sostituito dal seguente:

«Art. 3. — 1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da farmaci osservate in Italia, nell'Unione europea o in un Paese terzo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto, altresì, a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da farmaci verificatasi in Italia segnalatagli da personale sanitario alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove

non fosse possibile identificare tale struttura, alla Direzione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto, altresì, a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque altra sospetta reazione avversa grave da farmaci di cui sia venuto a conoscenza alla Direzione. Eventuali aggiornamenti sulle segnalazioni di reazioni avverse ricevute possono essere richieste esclusivamente al Responsabile di farmacovigilanza mittente della segnalazione stessa quale il Ministero o la struttura sanitaria.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese verificatesi nel territorio di un Paese terzo e segnalate da personale sanitario siano immediatamente e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, notificate alla Direzione secondo le modalità previste dal comma 5, lettera d).

3. Per i medicinali disciplinati dall'articolo 9, comma 3, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e dall'articolo 9-bis del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconoscimento e per i quali l'Italia è il Paese membro di riferimento, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede inoltre a segnalare alla Direzione, secondo le modalità ed i tempi stabiliti in accordo con essa, qualunque sospetta reazione avversa grave verificatasi nella Comunità europea.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un responsabile del servizio di farmacovigilanza, in possesso della laurea in medicina e chirurgia o in farmacia, o in chimica e tecnologia farmaceutica, o in biologia o in chimica, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, o rispettive lauree specialistiche di cui al decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza deve essere persona diversa dal responsabile del servizio scientifico previsto dall'articolo 14 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, 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 autorizzazione all'immissione in commercio è titolare l'azienda da cui egli dipende, anche se commercializzati da altre aziende.

5. Il responsabile del servizio di farmacovigilanza assicura:

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

b) che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti, 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 successivo comma 6, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dal Ministero della salute, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;

d) la trasmissione, secondo modalità stabilite dalla Direzione, per via telematica al sistema nazionale di farmacovigilanza, delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e inattese verificatesi in un Paese terzo mantenendo a disposizione le schede cartacee;

e) 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;

f) la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta della Direzione, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita dello stesso.

6. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare alle autorità competenti le informazioni sulle sospette reazioni avverse in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza o immediatamente su richiesta, oppure ad intervalli regolari come da schema seguente: ogni sei mesi per i primi due anni dalla data di rilascio della prima autorizzazione internazionale e successivamente ogni anno per i successivi due anni e in coincidenza del primo rinnovo dell'autorizzazione. In seguito tali rapporti periodici devono essere presentati ogni cinque anni congiuntamente alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione. Essi devono contenere una valutazione scientifica dei benefici e dei rischi del medicinale in questione.

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio il titolare può chiedere una modifica dei tempi specificati nel presente articolo, conformemente alla procedura stabilita nel regolamento (CE) n. 541/95 della Commissione.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza - PSUR - sono presentati secondo la scadenza prevista, sulla base delle modalità stabilite dalla Direzione.

7. Le Aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio comunicano al Ministero della salute, ufficio di farmacovigilanza, qualsiasi iniziativa adottata da altri competenti organismi sui propri prodotti per motivi di sicurezza, prima che tali interventi siano resi di dominio pubblico.

8. È fatto obbligo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di diffondere ai medici prescrittori le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza dei farmaci, secondo indicazioni, tempi e modalità stabilite dalla Direzione, ogni qualvolta emergano nuove informazioni relative al profilo di tollerabilità del prodotto.

9. Le aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di farmaci sono tenute a trasmettere trimestralmente per via informatica i dati di vendita delle specialità medicinali utilizzando la procedura prevista dal decreto dirigenziale in data 24 maggio 2002 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 132 del 7 giugno 2002.

10. L'obbligo previsto al comma 9 è esteso alle aziende responsabili della commercializzazione dei medicinali.

11. Il Ministero della salute, in caso di violazione delle aziende farmaceutiche degli obblighi previsti dal presente articolo può adottare ulteriori azioni amministrative in relazione alla gravità della violazione riscontrata e della sua reiterazione.»;

c) l'articolo 4 è sostituito dal seguente:

«Art. 4. — 1. Le strutture sanitarie - Aziende unità sanitarie locali, Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - 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. Le strutture sanitarie private, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della Azienda unità 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 vengano 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 da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della salute.

3. Il presente decreto non si applica alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica.

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, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione sanitaria. I Responsabili di farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione 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 impossibi-

lità di trasmissione del messaggio, ai destinatari che non è stato possibile raggiungere per via telematica, le strutture sanitarie invieranno copia della segnalazione riportante il codice numerico rilasciato dal sistema.

5. L'inserimento in rete va effettuato a cura del Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria entro e non oltre 7 giorni solari dal ricevimento della segnalazione. Le schede originali di segnalazione saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute ed inoltrate in copia al Ministero della salute, alla regione di appartenenza o al Centro di farmacovigilanza individuato dalla regione ove dagli stessi richiesto.

6. Eventuali aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore unicamente dal Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale del Ministero della salute. 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 al Ministero della salute entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

7. La Direzione provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi sul territorio nazionale siano immediatamente messe a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

8. La Direzione provvede altresì affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'Agenzia e degli altri Stati membri entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione.

9. La Direzione fornisce immediatamente all'Agenzia ed ai centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri ed al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, informazioni su eventuali modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della salute pubblica. In caso di sospensione determinata da motivi di urgenza, l'informazione all'Agenzia, alla Commissione e agli altri Stati membri deve essere trasmessa entro il giorno lavorativo seguente.»;

d) l'articolo 11 è sostituito dal seguente:

«Art. 11. — 1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 3, è soggetto alla sanzione del pagamento da € 30.000 a € 180.000. L'importo della sanzione è incrementato di una quota variabile dallo 0,1 per cento all'1 per cento del fatturato della specialità medicinale per la quale è stata riscontrata la violazione.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali che viola gli obblighi previsti dall'articolo 3, è 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 il Ministero della salute, di informazioni precedentemente diffuse.

3. Il responsabile di farmacovigilanza dell'Azienda farmaceutica che viola gli obblighi dell'articolo 3, comma 5, è soggetto alla sanzione del pagamento della somma da € 20.000 a € 120.000.

4. Chiunque viola l'obbligo previsto dall'articolo 3, comma 10, è soggetto alla sanzione del pagamento della somma da € 10.000 a € 60.000.

5. 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. 2.

1. Ai fini del presente decreto si fa riferimento alle definizioni riportate nell'allegato I che fa parte integrante del presente decreto.

Art. 3.

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione, le disposizioni del presente decreto afferenti a materie di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano, che non abbiano ancora provveduto al recepimento della direttiva 2000/38/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, si applicano fino alla data di entrata in vigore della normativa di attuazione di ciascuna regione e provincia autonoma, nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e dei principi fondamentali desumibili dal presente decreto.

Art. 4.

1. Il decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n. 93, recante regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'articolo 9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche, è abrogato.

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

Dato a Roma, addì 8 aprile 2003

CIAMPI

BERLUSCONI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

BUTTIGLIONE, *Ministro per le politiche comunitarie*

SIRCHIA, *Ministro della salute*

CASTELLI, *Ministro della giustizia*

TREMONTI, *Ministro dell'economia e delle finanze*

FRATTINI, *Ministro degli affari esteri*

LA LOGGIA, *Ministro per gli affari regionali*

Visto, il Guardasigilli: CASTELLI

ALLEGATO I

GLOSSARIO

Abuso di medicinali

L'uso volontario ed eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico.

Farmacovigilanza: È l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione. Le informazioni sui rischi associati ai farmaci possono derivare da diverse fonti quali:

- a) Segnalazioni spontanee di singoli casi di sospette reazioni avverse da parte di operatori sanitari;
- b) Studi post-autorizzazione che comprendono gli studi farmacoepidemiologici;
- c) Banche dati sanitarie informatizzate;
- d) Informazione pre-clinica di sperimentazioni animali e informazioni dalle ricerche cliniche su un farmaco;
- e) Informazioni inerenti la fabbricazione, la conservazione, la vendita, la distribuzione, la dispensazione, i modelli di utilizzo, prescrizione e somministrazione ai pazienti di un farmaco;
- f) Letteratura medica;
- g) Altre fonti di informazione come quelle relative all'utilizzo scorretto e all'abuso dei farmaci che possano ripercuotersi sulla valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci;
- h) Altre autorità sanitarie e organismi sanitari nazionali e internazionali.

Rapporto periodico sulla sicurezza (Periodic safety updated report. PSUR): il rapporto, redatto a cura delle Aziende titolari della autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, che contiene le informazioni di cui all'art. 3 comma 6 del presente decreto legislativo.

Reazione avversa: risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche.

Reazione avversa grave: qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa inattesa: reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sistema di segnalazione spontanea: metodo di farmacovigilanza basato sulla comunicazione, raccolta e valutazione di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci, osservate da un operatore sanitario.

Sperimentazione clinica: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o ad individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia. Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico sito o in più siti in un unico Stato membro o in più Stati membri.

Alla sperimentazione clinica si applica la direttiva 2001/20/CE del 4 aprile 2001.

Studio post-autorizzazione: qualsiasi studio condotto durante la commercializzazione di un farmaco secondo le condizioni della sua scheda tecnica autorizzata o in condizioni normali di utilizzo;

Studio post-autorizzazione sulla sicurezza: studio farmacoepidemiologico o ricerca clinica condotto in conformità con le disposizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e realizzato al fine di identificare o quantificare i rischi associati ai farmaci autorizzati;

Bozza dicembre 2002

FARMACOVIGILANZA

Fonti normative.

Decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n. 93. Regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art. 9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

Decreto 20 aprile 1991, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 133 dell'8 giugno 1991. Approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n. 93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art. 9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

Circolare 29 aprile 1993, n. 12-bis Farmacovigilanza: aspetti applicativi del decreto del Presidente della Repubblica n. 93 del 25 gennaio 1991.

Decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44. Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE relative ai medicinali.

Circolare n. 12 del 24 settembre 1997 Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44: «Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE relative ai medicinali».

Decreto 7 agosto 1997 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 210 del 9 settembre 1997.

Sostituzione del modello A allegato al decreto ministeriale 20 aprile 1991, recante Approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n. 93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art. 9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

Circolare n. 15 del 29 settembre 1999 - Integrazione alla circolare n. 12 del 24 settembre 1997 - Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse.

NOTE

AVVERTENZA:

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

Per le direttive CE vengono forniti gli estremi di pubblicazioni nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

Note alle premesse:

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

— L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

— La direttiva 2000/38/CE è pubblicata nella G.U.C.E. 10 giugno 2000, n. L 139.

— La legge 1° marzo 2002, n. 39, reca: «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2001». L'allegato A così recita:

«98/24/CE del Consiglio, del 7 aprile 1998, sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'art. 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE).

1999/21/CE della Commissione, del 25 marzo 1999, sugli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali.

1999/36/CE del Consiglio, del 29 aprile 1999, in materia di attrezzature a pressione trasportabili.

2000/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 marzo 2000, relativa agli impianti a fune adibiti al trasporto di persone.

2000/14/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 maggio 2000, sul ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti l'emissione acustica ambientale delle macchine ed attrezzature destinate a funzionare all'aperto.

2000/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 maggio 2000, che modifica la direttiva 64/432/CEE del Consiglio relativa a problemi di polizia sanitaria in materia di scambi intracomunitari di animali delle specie bovina e suina.

2000/37/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, che modifica il capitolo VI-bis - Farmacovigilanza - della direttiva 81/851 CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari.

2000/38/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, che modifica il capitolo V-bis - Farmacovigilanza - della direttiva 75/319/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

2000/62/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 ottobre 2000, che modifica la direttiva 96/49/CE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative al trasporto di merci pericolose per ferrovia.

2000/65/CE del Consiglio, del 17 ottobre 2000, che modifica la direttiva 77/388/CEE quanto alla determinazione del debitore dell'imposta sul valore aggiunto.

2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano.

2001/17/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 19 marzo 2001, in materia di risanamento e liquidazione delle imprese di assicurazione.

2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, 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.

2001/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, in materia di risanamento e di liquidazione degli enti creditizi.

2001/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 giugno 2001, sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco.

2001/40/CE del Consiglio, del 28 maggio 2001, relativa al riconoscimento reciproco delle decisioni di allontanamento dei cittadini di paesi terzi.

2001/44/CE del Consiglio, del 15 giugno 2001, che modifica la direttiva 76/308/CEE relativa all'assistenza reciproca in materia di recupero dei crediti risultanti da operazioni che fanno parte del sistema di finanziamento del Fondo europeo agricolo di orientamento e di garanzia, nonché dei prelievi agricoli, dei dazi doganali, dell'imposta sul valore aggiunto e di talune accise.

2001/51/CE del Consiglio, del 28 giugno 2001, che integra le disposizioni dell'art. 26 della convenzione di applicazione dell'accordo di Schengen del 14 giugno 1985.

2001/55/CE del Consiglio, del 20 luglio 2001, sulle norme minime per la concessione della protezione temporanea in caso di afflusso massiccio di sfollati e sulla promozione dell'equilibrio degli sforzi tra gli Stati membri che ricevono gli sfollati e subiscono le conseguenze dell'accoglienza degli stessi.

2001/64/CE del Consiglio, del 31 agosto 2001, che modifica la direttiva 66/401/CEE relativa alla commercializzazione delle sementi di piante foraggere e la direttiva 66/402/CEE relativa alla commercializzazione delle sementi di cereali.

2001/78/CE della Commissione, del 13 settembre 2001, che modifica l'allegato IV della direttiva 93/36/CEE del Consiglio, gli allegati IV, V e VI della direttiva 93/37/CEE del Consiglio, gli allegati III e IV della direttiva 92/50/CEE del Consiglio, modificate dalla direttiva 97/52/CE, nonché gli allegati da XII a XV, XVII e XVIII della direttiva 93/38/CEE del Consiglio, modificata dalla direttiva 98/4/CE (Direttiva sull'impiego di modelli di formulari nella pubblicazione degli avvisi di gare d'appalto pubbliche).

— Il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, reca: «Attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali».

— Il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, reca: «Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali».

Il decreto del Presidente della Repubblica 7 dicembre 2000, n. 435, reca: «Regolamento recante norme di organizzazione del Ministero della sanità».

Note all'art. 1:

— Per il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, vedi note alle premesse. L'art. 9, comma 3, così recita:

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

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

— Per il decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44, vedi nota alle premesse.

— L'art. 9-bis del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 (articolo aggiunto dall'art. 1, decreto legislativo 18 febbraio 1997, n. 44), così recita:

«Art. 9-bis. (Mutuo riconoscimento delle autorizzazioni). — 1. Quando riceve una domanda di autorizzazione di immissione in com-

mercio ai sensi dell'art. 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'art. 8, comma 2, è informato, ai sensi dell'art. 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.»

— La legge 19 novembre 1990, n. 341, reca: «Riforma degli ordinamenti didattici universitari».

— Il decreto del Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica 3 novembre 1999, n. 509, reca: «Regolamento recante norme concernenti l'autonomia didattica degli atenei».

— Il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, reca: «Attuazione della direttiva 92/28/CEE concernente la pubblicità dei medicinali per uso umano». L'art. 14 così recita:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

— Il regolamento (CE) n. 541/1995 è pubblicato nella G.U.C.E. 11 marzo 1995, n. L 55.

— Il decreto dirigenziale 24 maggio 2002, reca: «Modalità di trasmissione dati di commercializzazione delle specialità medicinali».

Nota all'art. 3:

— Per la direttiva 2000/38/CE vedi note alle premesse.

Nota all'art. 4:

— Il decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n. 93, abrogato dal presente decreto, recava:

«Regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art. 9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n. 443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.»

03G0118

DIRETTIVA 2000/38/CE DELLA COMMISSIONE

del 5 giugno 2000

che modifica il capitolo V bis — Farmacovigilanza — della direttiva 75/319/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (1), modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE (2), in particolare l'articolo 29 decies,

considerando quanto segue:

- (1) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali in commercio occorre assicurare il continuo adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei sistemi di farmacovigilanza nella Comunità.
- (2) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni, della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.
- (3) L'uso sempre più esteso della procedura di mutuo riconoscimento stabilita nella direttiva 75/319/CEE richiede la modifica delle attuali procedure di segnalazione e diffusione delle informazioni relative ai presunti effetti collaterali negativi dei medicinali al fine di garantire un migliore coordinamento tra gli Stati membri.
- (4) L'uso sempre più frequente delle reti elettroniche per la comunicazione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali commercializzati nella Comunità è finalizzato a consentire alle autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.
- (5) È necessario definire ulteriormente i termini attualmente in uso nell'ambito dei sistemi di farmacovigilanza.
- (6) È nell'interesse della Comunità garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.
- (7) È opportuno inoltre che i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio effettuino attivamente una vigilanza continua e responsabile sui medicinali che immettono sul mercato.
- (8) Le disposizioni della presente direttiva sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano,

Articolo 1

Il capitolo V bis - Farmacovigilanza - della direttiva 75/319/CEE è modificato come segue:

1) Nell'articolo 29 bis il terzo comma è sostituito dal seguente testo:

«Questo sistema deve anche tenere conto di tutte le eventuali informazioni sull'uso improprio o sull'abuso dei medicinali che possono avere ripercussioni sulla valutazione dei loro rischi e benefici.»

2) L'articolo 29 ter è sostituito dal seguente testo:

«Articolo 29 ter

Ai fini della presente direttiva si intende per:

- a) *effetto collaterale negativo*: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale che si verifica a dosi normalmente somministrate a soggetti umani a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;
- b) *grave effetto collaterale negativo*: 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;
- c) *effetto collaterale negativo inatteso*: l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- d) *rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza*: i rapporti periodici che contengono le informazioni specificate nell'articolo 29 quinquies,
- e) *studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione*: lo studio farmacoepidemiologico o la sperimentazione clinica effettuati in conformità delle condizioni stabilite all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare o quantificare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale per il quale è già stata rilasciata un'autorizzazione;
- f) *abuso di medicinali*: l'uso volutamente eccessivo, prolungato o sporadico, di medicinali correlato ad effetti dannosi sul piano fisico o psichico.

(1) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13.
(2) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22.

Per l'interpretazione delle definizioni e dei principi di cui al presente capitolo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti devono fare riferimento alla guida menzionata nell'articolo 29 octies.»

3) L'articolo 29 quater è modificato come segue:

a) nel primo comma, le parole «il responsabile dell'immissione in commercio» sono sostituite dalle parole «il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio»;

b) nel secondo comma, lettera a), le parole «in un unico luogo» sono sostituite dalle parole «affinché siano a disposizione almeno in un luogo»;

c) nel secondo comma, lettera b), le parole «agli orientamenti nazionali o comunitari pertinenti» sono sostituite dalle parole «alla guida menzionata nell'articolo 29 octies»;

d) nel secondo comma è inserita la seguente lettera d):

«d) della trasmissione alle autorità competenti di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi relativi ad un medicinale, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sulla sicurezza dei prodotti dopo l'autorizzazione.»

4) L'articolo 29 quinquies è sostituito dal seguente testo:

«Articolo 29 quinquies

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare in modo dettagliato tutti i presunti effetti collaterali negativi osservati nel territorio comunitario o in un paese terzo.

2. Il titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro 15 giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque presunto grave effetto collaterale negativo, segnalatogli da personale sanitario, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro 15 giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque altro presunto grave effetto collaterale negativo che soddisfi i criteri di notifica conformemente alla guida di cui all'articolo 29 octies, di cui si può ragionevolmente presumere che venga a conoscenza, all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi verificatisi nel territorio di un paese terzo e segnalati da personale sanitario siano immediatamente notificati conformemente alla guida di cui all'articolo 29 octies, affinché le informazioni al riguardo siano messe a disposizione dell'Agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale è stato autorizzato, entro 15 giorni solari da quando ne ha avuto notizia.

5. Per i medicinali disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconoscimento previste dagli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE e dall'articolo 9, paragrafo 4, della presente direttiva e per i medicinali per i quali è fatto riferimento alle procedure di cui agli articoli 13 e 14 della presente direttiva il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede inoltre a segnalare qualunque presunto grave effetto collaterale negativo verificatosi nella Comunità nella forma o frequenza da stabilire con lo Stato membro di riferimento (o con un'autorità competente che agisce in vece dello Stato membro di riferimento) allo scopo di mettere tali informazioni a disposizione del suddetto Stato.

6. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, o come successivamente precisato nella guida di cui all'articolo 29 octies, è fatto obbligo di presentare alle autorità competenti le informazioni sugli effetti collaterali negativi in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza o immediatamente su richiesta, oppure ad intervalli regolari come da schema seguente: ogni sei mesi per i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione e successivamente ogni anno per i seguenti due anni e in coincidenza del primo rinnovo dell'autorizzazione. In seguito tali rapporti periodici devono essere presentati ogni cinque anni assieme alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione. Essi devono contenere una valutazione scientifica dei benefici e dei rischi del medicinale in questione.

7. Dopo il rilascio dell'autorizzazione di immissione in commercio il titolare può chiedere una modifica dei tempi specificati nel presente articolo, conformemente alla procedura stabilita nel regolamento (CE) n. 541/95 della Commissione (*).

(*) GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 7.»

5) Nell'articolo 29 sexies, secondo comma, le parole «personale medico» sono sostituite dalle parole «medici e altri operatori sanitari».

6) L'articolo 29 septies è sostituito dal seguente testo:

«Articolo 29 septies

1. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, costituisce una rete informatizzata per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti la farmacovigilanza dei medicinali commercializzati nella Comunità per consentire a tutte le autorità competenti di condividere le informazioni simultaneamente.

2. Nell'utilizzare la rete di cui al precedente paragrafo gli Stati membri si adoperano affinché le segnalazioni dei presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi sul loro territorio siano messe immediatamente a disposizione dell'Agenzia e degli altri Stati membri e comunque entro 15 giorni solari dalla data della loro comunicazione.

3. Gli Stati membri garantiscono che tutte le segnalazioni di presunti gravi effetti collaterali negativi verificatisi sul loro territorio siano messe immediatamente a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comunque entro 15 giorni solari dalla data della loro comunicazione.»

7) L'articolo 29 octies è sostituito dal seguente testo:

«Articolo 29 octies

a) Per agevolare lo scambio delle informazioni sulla farmacovigilanza all'interno della Comunità, la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, degli Stati membri e delle parti interessate, elabora una guida dettagliata per la raccolta, la verifica e la presentazione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi, che contiene anche i requisiti tecnici per lo scambio di dati relativi alla farmacovigilanza mediante sistemi elettronici e sulla base dei formati stabiliti a livello internazionale, ed inoltre pubblica un documento di riferimento alla terminologia medica concordata a livello internazionale.

b) Tale guida è pubblicata nel volume 9 della disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea e tiene conto dei lavori di armonizzazione svolti a livello internazionale nel campo della farmacovigilanza.»

8) L'articolo 29 nonies è sostituito dal seguente testo:

«Articolo 29 nonies

Qualora, a seguito della valutazione dei dati di farmacovigilanza, uno Stato membro ritenga necessario sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione conformemente alla guida di cui all'articolo 29 octies, informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In caso di urgenza lo Stato membro interessato può sospendere l'autorizzazione di un medicinale a condizione che informi l'Agenzia, la Commissione e gli altri Stati membri al più tardi entro il giorno lavorativo seguente.»

Articolo 2

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 5 dicembre 2001.

Quando gli Stati membri adottano le disposizioni di cui al precedente comma, queste contengono un riferimento alla presente direttiva oppure sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della loro pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che essi adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

Articolo 3

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 5 giugno 2000.

Per la Commissione

Erkki LIKANEN

Membro della Commissione

Allegato 3

Sostituendo gli articoli 2, 3, 4 e 11 del D.L.vo 44/97, i principali punti innovativi introdotti sono i seguenti.

Ambito di applicazione (Art. 4 del D.L.vo 44/97 modificato).

Il provvedimento si applica alle segnalazioni spontanee, da letteratura e da studi osservazionali; non si applica invece alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica (comma 3).

Compiti della Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (Artt. 2 e 4 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Promuovere il processo di informatizzazione di tutti i flussi di dati necessari alla farmacovigilanza, di gestire e coordinare la rete telematica nazionale di farmacovigilanza e di collaborare con l'EMA e gli altri Stati membri della UE alla costituzione e gestione di una rete informatizzata europea (art. 2, comma 2, lettera b);
- provvedere affinché tutte le sospette reazioni avverse gravi verificatesi in Italia siano messe a disposizione degli altri Stati membri - oltre che all'EMA ed al titolare dell'AIC - entro 15 giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione (art. 4, comma 8).

Compiti delle Regioni (Art. 2 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Collaborare con la Direzione a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni a livello regionale (comma 3). Per la loro attività, le Regioni si potranno avvalere anche di appositi Centri di Farmacovigilanza (comma 3).

Obblighi del titolare di AIC (Art. 3 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da farmaci osservate in Italia, nell'Unione Europea o in un Paese terzo (comma 1);

- registrare e notificare, entro al massimo 15 giorni solari da quando ne ha avuto notizia, le reazioni avverse gravi verificatesi in Italia, segnalategli da personale sanitario, alla struttura sanitaria di pertinenza del segnalatore o, qualora impossibile, alla Direzione (comma 1);
- registrare e notificare alla Direzione, con la stessa tempistica di cui sopra, qualunque altra sospetta reazione avversa di cui sia venuto a conoscenza (comma 1);
- richiedere eventuali aggiornamenti sulle segnalazioni ricevute esclusivamente al mittente (Ministero o struttura sanitaria) (comma 1);
- provvedere a che siano notificate le sospette reazioni avverse gravi e inattese verificatesi in un Paese terzo, entro al massimo 15 giorni solari da quando ne ha avuto notizia (comma 2);
- segnalare alla Direzione, secondo modalità e tempi con essa stabiliti, le sospette reazioni avverse gravi, verificatesi nella UE, relative ai medicinali ex-concertazione e di mutuo riconoscimento, per i quali l'Italia è Paese membro di riferimento (comma 3);
- disporre di un responsabile del servizio di farmacovigilanza laureato in medicina e chirurgia o farmacia o chimica e tecnologia farmaceutica o biologia o chimica, ai sensi della legge 341 del 19.11.90 o rispettive lauree specialistiche di cui al D.M. 509 del 03.11.99 (comma 4);
- presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), sulla base delle modalità stabilite dalla Direzione (comma 6);
- comunicare all'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute qualsiasi iniziativa adottata da altri competenti organismi sui propri prodotti per motivi di sicurezza, prima che tali interventi diventino di dominio pubblico (comma 7);
- diffondere ai medici prescrittori le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza secondo indicazioni, tempi e modalità stabilite dalla Direzione, ogni qualvolta emergano nuove informazioni relative al profilo di tollerabilità del prodotto (comma 8);

- trasmettere trimestralmente per via informatica i dati di vendita in base al D.D. 24.05.02 (comma 9); tale obbligo è esteso anche alle aziende responsabili della commercializzazione dei medicinali (comma 10).

Obblighi del responsabile del servizio di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche (Art. 3 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Assicurare che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti, successive all'atto di autorizzazione, siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda (comma 5, lettera b);
- trasmettere per via telematica al sistema nazionale di farmacovigilanza le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e inattese verificatesi in un Paese terzo (comma 5, lettera d);
- trasmettere alla struttura sanitaria di pertinenza le segnalazioni di sospette reazioni gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza (comma 5, lettera e).

Compiti delle strutture sanitarie (AUSL, AO, IRCCS) (Art. 4 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura (comma 1).

Compiti del responsabile di farmacovigilanza delle strutture sanitarie (Art. 4 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Provvedere a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni (comma 1);
- provvedere, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento delle segnalazioni nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale entro e non oltre 7 giorni solari dal ricevimento della segnalazione (comma 5);

- richiedere al segnalatore eventuali aggiornamenti delle sospette reazioni avverse ed aggiornare la scheda inserita in rete (comma 6);
- acquisire dal segnalatore, per tutte le reazioni avverse ad esito fatale, una relazione clinica dettagliata, da trasmettere al Ministero della Salute entro 15 giorni solari (comma 6).

Compiti dei medici e degli altri operatori sanitari (Art. 4 del D.L.vo 44/97 modificato).

- Segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività (comma 2);
- segnalare tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi, non gravi, attese, inattese) da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute (comma 2);
- trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, direttamente al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione Sanitaria (comma 4).

Sanzioni (Art. 11 del D.L.vo 44/97 modificato).

Per il titolare di AIC che viola gli obblighi previsti all'Art. 3:

- pagamento da € 30.000 a € 180.000;
- pagamento di una somma pari ad una quota variabile dallo 0,1% all'1% del fatturato della specialità medicinale per la quale è stata riscontrata la violazione;
- pubblicazione a proprie spese, nel caso di notizie di rilevante interesse per i pazienti, per tre giorni consecutivi, sui principali quotidiani nazionali, di rettifiche, concordate col Ministero della Salute, di informazioni precedentemente diffuse;
- essere soggetto ad azioni amministrative, adottate dal Ministero della Salute in relazione alla gravità della violazione ed alla sua reiterazione (art. 3, comma 11).

Per il responsabile di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica che viola gli obblighi previsti all'Art. 3, comma 5:

- pagamento da € 20.000 a € 120.000.

Per le aziende responsabili della commercializzazione dei medicinali che violano l'obbligo di trasmissione dei dati di vendita, previsto all'Art. 3, comma 10:

- pagamento da € 10.000 a € 60.000.

Per i responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie che non osservano le disposizioni previste:

- eventuali sanzioni disciplinari, secondo le norme legislative e convenzionali.

Per i medici e gli altri operatori sanitari che non osservano le disposizioni previste:

- nessuna sanzione.