

D.Lgs. 27 gennaio 1992, n. 119.

Attuazione delle direttive n. 81/851/CEE, n. 81/852/CEE, n. 87/20/CEE e n. 90/676/CEE relative ai medicinali veterinari.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della *Costituzione*;

Visto l'art. 65 della *legge 29 dicembre 1990, n. 428*, recante delega al Governo per l'attuazione delle direttive 81/851/CEE, 81/852/CEE del Consiglio del 28 settembre 1981, 87/20/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986, 90/676/CEE del Consiglio del 13 dicembre 1990, relative ai medicinali veterinari;

Visto, altresì, l'art. 2 della *legge 29 dicembre 1990, n. 428*;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro, dell'agricoltura e delle foreste, della sanità e dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica;

Emana il seguente decreto legislativo:

Capo I - Ambito di applicazione e definizioni

1. Ai fini del presente decreto si intende per:

a) *medicinale*: ogni sostanza o composizione, definita dall'art. 1, comma 1, *D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178*;

b) *sostanza*: qualsiasi materia, definita dall'art. 1, comma 2, *D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178*;

c) *specialità medicinali*: i medicinali, definiti dall'art. 1, comma 3, *D.Lgs. 29 maggio 1991, n. 178*;

d) *medicinale veterinario*: qualsiasi medicinale destinato agli animali;

e) *medicinale veterinario prefabbricato*: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo e che non corrisponde alla definizione delle specialità medicinali, immesso in commercio in una forma farmaceutica che può essere usata senza trasformazione;

f) *premiscele per alimenti medicamentosi*: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di alimenti medicamentosi;

g) *alimento medicamentoso*: qualsiasi miscela di uno o più medicinali veterinari con uno o più alimenti preparata prima della immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, a motivo delle sue proprietà medicinali.

2. Non sono considerati medicinali veterinari ai sensi del presente decreto gli additivi di cui al *decreto del Presidente della Repubblica 1° marzo 1992, n. 228*, e successive modificazioni

2. 1. Le disposizioni del presente decreto si applicano ai medicinali veterinari, siano essi presentati specificamente sotto forma di specialità medicinale, di medicinali veterinari prefabbricati o di premiscele per alimenti medicamentosi nonché ai medicinali veterinari impiegati per indurre un'immunità attiva, diagnosticare lo stato di immunità e provocare un'immunità passiva.

2. Le disposizioni del presente decreto non si applicano:

a) agli alimenti medicamentosi, che tuttavia devono essere preparati utilizzando premiscele per alimenti medicamentosi autorizzate ai sensi del presente decreto;

b) ai medicinali veterinari a base di radioisotopi;

c) [ai medicinali omeopatici].

2-bis. Le disposizioni del presente decreto non si applicano altresì ai gas anestetici per i quali, anche se impiegati nel settore veterinario, si applica la disciplina prevista dal *decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538*

Capo II - Autorizzazioni alla immissione in commercio. Somministrazione

3. 1. Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio senza aver ottenuto una autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della salute oppure dalla Commissione europea a norma del Regolamento (CEE) 2309/93. Il Ministero della salute, tuttavia

a) quando la situazione sanitaria lo richiede, può autorizzare la commercializzazione o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari, che sono stati autorizzati da un altro Stato membro in base alle disposizioni comunitarie;

b) in caso di malattie epidemiche gravi, consente temporaneamente l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, senza preventiva autorizzazione di immissione sul mercato, in mancanza di medicinali appropriati e dopo avere informato la Commissione delle Comunità europee delle condizioni di impiego particolareggiato.

2. L'autorizzazione alla commercializzazione di medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali le cui carni o prodotti sono destinati al consumo umano non può essere concessa a meno che:

a) l'impiego della sostanza o delle sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale veterinario sia già stato autorizzato in altri medicinali veterinari dal Ministro della sanità alla data del 31 dicembre 1991;

b) la sostanza o le sostanze farmacologicamente attive siano incluse negli allegati I, II o III del regolamento CEE 2377/90 del Consiglio Comunità europea del 26 giugno 1990.

3. È vietata la somministrazione agli animali di medicinali veterinari non autorizzati salvo che si tratti delle sperimentazioni di medicinali veterinari di cui all'art. 4, comma 1, lettera l), effettuate conformemente alla normativa vigente; la commercializzazione di alimenti ottenuti da animali trattati nel corso delle sperimentazioni può avvenire solo se è stato accertato dall'autorità sanitaria che tali alimenti non contengono residui che possano costituire un rischio per la salute umana.

4. Fatte salve le norme più severe è richiesta ricetta non ripetibile rilasciata da un medico veterinario per fornire al pubblico i seguenti medicinali:

a) medicinali, la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni in applicazione delle convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi o di disposizioni comunitarie;

b) medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:

- 1) le specie a cui è destinato il farmaco;
- 2) la persona che somministra il medicinale agli animali;
- 3) il consumatore di alimenti ottenuti dall'animale trattato;
- 4) l'ambiente;

c) medicinali destinati a trattamenti o a processi patologici che richiedono precise diagnosi preventive o dal cui uso possono derivare conseguenze tali da rendere difficile o da ostacolare ulteriori interventi diagnostici o terapeutici;

d) formule magistrali destinate agli animali;

e) nuovi medicinali veterinari contenenti un principio attivo la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni, salvo eventuali deroghe che il Ministero della salute può stabilire all'atto del rilascio del decreto di autorizzazione all'immissione in commercio se, tenuto conto delle informazioni fornite dal richiedente o dell'esperienza acquisita mediante l'utilizzazione del prodotto, accerti che non rientrino nelle ipotesi di cui alle lettere *a)*, *b)*, *c)* e *d)*

4-bis. Il Ministro della sanità con proprio decreto stabilisce l'elenco dei medicinali veterinari non sottoposti all'obbligo della ricetta

5. Ove non esistano medicinali autorizzati per una determinata malattia, al fine, in particolare, di evitare agli animali evidenti stati di sofferenza, il medico veterinario può somministrare ad uno o più animali che in una azienda determinata costituiscono gruppo, ovvero ad animali da compagnia e con l'osservanza del comma 6:

a) un medicinale veterinario il cui impiego sia autorizzato in Italia per un'altra specie animale o per altri animali della stessa specie, ma per un'altra affezione;

b) in mancanza di tale medicinale, un medicinale autorizzato in Italia per l'impiego sull'uomo. In tal caso, il medicinale, se somministrato ad animali da compagnia, è soggetto a prescrizione medica veterinaria non ripetibile

c) se il medicinale di cui alla lettera *b)* non esiste e comunque, entro i limiti imposti dalla normativa vigente, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista conformemente alle indicazioni contenute nella prescrizione veterinaria

6. Nelle ipotesi previste dal comma 5 il medicinale, se somministrato ad animali la cui carne o i cui prodotti sono destinati al consumo umano, può contenere soltanto sostanze presenti in un medicinale veterinario autorizzato per essi e il medico veterinario responsabile deve prescrivere un appropriato tempo di attesa per tali animali per garantire che gli alimenti prodotti con gli animali trattati non contengano residui nocivi per i consumatori; i tempi di attesa, a meno che non siano

indicati sul medicinale impiegato per le specie interessate, non possono essere inferiori per le uova e per il latte, a sette giorni, per la carne di pollame e mammiferi, inclusi grasso e frattaglie, a ventotto giorni e per le carni di pesce, a 500 gradi/giorno; alla vendita di tale medicinale si applica l'art. 32, comma 3. Per tipologie particolari di allevamento di animali la cui carne e i cui prodotti sono designati al consumo umano, il Ministero della salute può dettare norme integrative sull'uso dei medicinali veterinari connesse alle caratteristiche dei medicinali stessi

7. Il medico veterinario, qualora il medicinale sia somministrato ad animali la cui carne o i cui prodotti sono destinati al consumo umano, tiene un registro numerato in cui annota tutte le opportune informazioni concernenti i trattamenti di cui ai commi 5 e 6 quali la data in cui gli animali sono stati esaminati, identificazione del proprietario, il numero di animali trattati, la diagnosi clinica, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e gli eventuali tempi di attesa raccomandati; il medico veterinario tiene la documentazione a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini di ispezione, per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione

8. In deroga ai commi 3 e 4, è consentito ai medici veterinari stabiliti in un altro Stato membro, che esercitano la professione nel territorio italiano, portare e somministrare piccoli quantitativi di medicinali veterinari già preparati che non superino il fabbisogno quotidiano, esclusi comunque quelli dotati d'azione immunologica, purché ricorrano le seguenti condizioni:

a) l'autorizzazione alla commercializzazione sia stata concessa dalle competenti autorità dello Stato membro in cui il medico veterinario è stabilito;

b) i medicinali veterinari siano trasportati dal medico veterinario nell'imballaggio d'origine del produttore;

c) i medicinali suddetti, se somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, per quanto riguarda i principi attivi, a quella dei prodotti il cui impiego è stato autorizzato;

d) il medico veterinario si tenga al corrente delle buone prassi veterinarie seguite nello Stato membro dove presta servizio; egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che ragionevolmente sappia che, per osservare tali buone prassi veterinarie, dovrebbe essere indicato un tempo di attesa più lungo;

e) il medico veterinario non fornisce alcun medicinale veterinario al proprietario od al custode degli animali trattati;

f) il medico veterinario registri in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato; queste registrazioni vanno tenute a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini d'ispezione, per almeno tre anni;

g) la varietà e la quantità di medicinali veterinari detenuti dal medico veterinario non superino quelle generalmente necessarie per le esigenze quotidiane di una buona prassi veterinaria.

8-bis. I medicinali veterinari non ricadenti nelle categorie elencate al comma 4, possono essere venduti dietro presentazione di ricetta medico veterinaria ripetibile, previa autorizzazione del Ministero della salute

4. 1. Per ottenere il rilascio della autorizzazione alla commercializzazione, da parte del Ministero della salute, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che deve essere stabilito nel

territorio comunitario, è tenuto a presentare al Ministero stesso domanda corredata con le informazioni ed i documenti seguenti:

- a) nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale propri e del fabbricante o dei fabbricanti interessati nonché le località nelle quali ha luogo l'attività produttiva;
- b) denominazione del medicinale veterinario, di fantasia o corrente, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante; scientifica o formula, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante;
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario in termini usuali, escluse formule chimiche grezze, unitamente alla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, nel caso in cui tale denominazione esista;
- d) descrizione del metodo di preparazione;
- e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali;
- f) posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata massima di utilizzazione;
- g) se necessarie spiegazioni sulle misure di precauzione e di sicurezza da prendersi per la convenzione del prodotto, nel corso della somministrazione ad animali e per l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad un'indicazione dei rischi potenziali che il prodotto presenta per l'ambiente e per la salute dell'uomo, degli animali e delle piante;
- h) indicazione del tempo di attesa che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario all'animale nelle normali condizioni d'impiego e l'ottenimento dei prodotti alimentari dall'animale trattato, per garantire che detti prodotti non contengano residui in quantità superiori ai limiti massimi fissati. Il richiedente indica e giustifica un livello limite dei residui tale da poter essere ammesso negli alimenti senza rischi per il consumatore, unitamente a metodi di analisi di routine che possono essere utilizzati dalle competenti autorità sanitarie per l'individuazione dei residui;
- i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;
- l) risultati delle sperimentazioni:
 - 1) fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;
 - 2) tossicologiche e farmacologiche;
 - 3) cliniche le quali devono essere effettuate conformemente alle norme di buona pratica clinica definite in sede comunitaria, da pubblicare nella Gazzetta Ufficiale a cura del Ministero della salute;
- m) prospetto delle caratteristiche del prodotto conforme a quanto disposto al comma 4 nonché tre campioni della specialità medicinale, tre esemplari dell'etichetta interna ed esterna e tre esemplari del foglio illustrativo di cui all'art. 28;
- n) idoneo documento che dimostri che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;
- o) copia di ogni eventuale autorizzazione, ottenuta in un altro Stato membro o in un Paese terzo, ad immettere in commercio il medicinale veterinario di cui trattasi unitamente all'elenco di Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione; copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto oppure di quello approvato dalle autorità competenti dello Stato membro; copia del foglietto illustrativo proposto oppure di quello approvato 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;

p) nel caso di medicinali contenenti nuovi principi attivi che non sono citati negli allegati I, II o III del regolamento CEE n. 2377/90, del Consiglio delle Comunità europee del 26 giugno 1990, copia dei documenti presentati alla Commissione delle Comunità europee conformemente all'allegato V del citato regolamento

2. Le informazioni e i documenti indicati al comma 1, lettere *c)*, *d)*, *f)*, *h)*, *i)*, ed *l)* sono forniti conformemente all'allegato I.

3. Per quanto riguarda i risultati delle sperimentazioni di cui al comma 1, lettera *l)*, e fatte salve le disposizioni vigenti in materia di tutela della proprietà industriale e commerciale il richiedente:

a) non è tenuto a fornire il risultato di prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche qualora possa dimostrare alternativamente:

1) che il medicinale veterinario risulta sostanzialmente analogo ad un prodotto il cui impiego è autorizzato e che il responsabile della commercializzazione del medicinale veterinario originale ha acconsentito alla utilizzazione dei riferimenti tossicologici, farmacologici o clinici contenuti nel relativo fascicolo;

2) che, mediante riferimenti particolareggiati alla letteratura scientifica presentata conformemente all'allegato I, il componente o i componenti del medicinale veterinario hanno un impiego consolidato nella prassi farmaceutica, con un'efficacia riconosciuta ed un livello accettabile di innocuità;

3) che il medicinale veterinario è essenzialmente analogo ad un prodotto autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità economica europea e ne sia stata già autorizzata la commercializzazione; il periodo di sei anni è portato a dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia in relazione al quale è stato interessato il Comitato per i medicinali veterinari della Comunità economica europea;

b) nel caso di medicinali veterinari nuovi che contengano componenti noti, ma non ancora associati a scopo terapeutico, è tenuto a fornire risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche riguardanti l'associazione stessa.

4. Il prospetto delle caratteristiche del prodotto di cui al comma 1, lettera *m)* deve contenere le seguenti informazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario;

b) composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia fondamentale per una corretta somministrazione del medicinale; qualora sia possibile, va utilizzata la denominazione comune internazionale comune raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ed in caso contrario la consueta denominazione comune o la descrizione chimica;

c) forma farmaceutica;

d) proprietà farmacologiche e, se ed in quanto tali informazioni risultino utili a fini terapeutici, particolari di natura farmacocinetica;

e) i seguenti di natura clinica:

- 1) specie cui è destinato il farmaco e indicazioni per l'utilizzazione, con specificazione delle specie cui si applicano;
 - 2) controindicazioni;
 - 3) effetti indesiderati specificandone la frequenza e la gravità;
 - 4) precauzioni speciali da prendere per l'impiego;
 - 5) impiego nel corso della gravidanza e dell'allattamento;
 - 6) interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione;
 - 7) posologia e metodo di somministrazione;
 - 8) dose eccessiva, specificandone sintomi, procedura di emergenza ed antidoti;
 - 9) avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;
 - 10) tempi d'attesa;
 - 11) precauzioni speciali per la persona che somministra il prodotto;
- f) i seguenti di natura farmaceutica:*

- 1) incompatibilità gravi;
- 2) periodo massimo d'impiego, anche dopo la ricostituzione del prodotto e la prima apertura del recipiente che lo contiene;
- 3) precauzioni speciali da prendere per la conservazione;
- 4) natura e contenuto del recipiente;
- 5) nome o ragione sociale e domicilio o sede del detentore dell'autorizzazione alla commercializzazione;
- 6) eventuali precauzioni speciali da prendere per eliminare il prodotto inutilizzato o materiali di rifiuto.

5. All'atto del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione, il Ministero della salute informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto in merito al prospetto di cui al comma 1, lettera *m*), approvato, e si accerta, anche successivamente, che le informazioni fornite nel prospetto risultino conformi a quelle ammesse. Il Ministero della salute trasmette all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, di seguito denominata «Agenzia», copia dell'autorizzazione insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui al comma 6; redige inoltre una relazione di valutazione e formula osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove analitiche, farmacotossicologiche e cliniche del medicinale veterinario interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogni qualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale veterinario di cui trattasi

6. I documenti previsti al comma 1, lettere *h*), *i*) e *l*) devono essere elaborati e firmati da esperti qualificati; con decreto del Ministro della sanità, sono stabiliti i requisiti tecnici e professionali per ottenere la qualifica.

7. Secondo la qualifica, la funzione degli esperti consiste nel:

a) procedere ai lavori inerenti alla loro specializzazione e descrivere obiettivamente i risultati ottenuti;

b) descrivere gli accertamenti da essi fatti conformemente all'allegato I per quanto attiene alle norme e ai protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazioni effettuate su medicinali veterinari e inoltre in particolare:

1) l'analista specifica, se il prodotto è conforme alla composizione dichiarata, fornendo tutte le giustificazioni sui metodi di controllo impiegati dal fabbricante;

2) il farmacologo e lo specialista avente le competenze adeguate, dichiarano quale è la tossicità del prodotto e quali sono le proprietà farmacologiche constatate, e, previa somministrazione del medicinale veterinario alle normali condizioni di impiego e osservanza del tempo di attesa indicato, che i prodotti alimentari provenienti dagli animali trattati non contengono residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

3) il clinico dichiara se ha potuto riscontrare sugli animali trattati con il prodotto gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal richiedente ai sensi del comma 1 e se il prodotto è ben tollerato; in quel caso indica la posologia le eventuali controindicazioni e gli effetti secondari;

c) giustificare l'eventuale ricorso alla documentazione bibliografica di cui al comma 3.

8. Le relazioni particolareggiate degli esperti fanno parte della documentazione che il richiedente presenta al Ministero della salute; ogni relazione è corredata di un breve curriculum vita e dell'esperto che l'ha redatta

5. 1. Il Ministero della salute rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio entro duecentodieci giorni dalla presentazione della domanda che risulti regolare e completa ai sensi del comma 2, lettera a)

2. Il Ministero della salute:

a) verifica la regolarità e la completezza della documentazione presentata e controlla, in base alle relazioni elaborate dagli esperti conformemente all'art. 4, comma 7, se siano soddisfatte le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) può sottoporre il medicinale, i suoi principi attivi ed all'occorrenza prodotti intermedi od altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità ai sensi della *legge 7 agosto 1973, n. 519* e successive modificazioni, o di un laboratorio incaricato e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione conformemente all'art. 4, comma 1, lettera i), siano soddisfacenti;

c) può esigere che il richiedente completi la documentazione o fornisca spiegazioni orali o scritte; in questi casi i termini di cui al comma 1, sono sospesi finché non siano stati forniti i dati e i documenti richiesti;

d) può esigere che il richiedente presenti sostanze nei quantitativi necessari per controllare il metodo analitico proposto dal richiedente ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera h), e per applicarlo nelle prove di routine intese a rilevare la presenza di eventuali residui.

3. Se si tratta di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi, il Ministero della salute:

a) prima di concedere l'autorizzazione, accerta che i fabbricanti siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera d) e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'art. 4, comma 1, lettera i);

b) autorizza in caso particolare a far eseguire da terzi talune fasi della fabbricazione e/o alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso le ispezioni si effettuano anche in tali stabilimenti

6. 1. L'autorizzazione di cui all'art. 3 è negata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni forniti:

a) il medicinale veterinario è nocivo alle condizioni di impiego indicate nella domanda di autorizzazione o l'effetto terapeutico del medicinale veterinario sulla specie animale che deve formare oggetto del trattamento manca o è insufficientemente documentato dal richiedente ovvero il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

b) il tempo di attesa indicato dal richiedente affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente o è insufficientemente documentato;

c) il medicinale veterinario è presentato per un impiego vietato da altre disposizioni comunitarie; tuttavia, in assenza di tale divieto, il Ministero della salute può rifiutare l'autorizzazione se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;

d) la documentazione presentata al Ministero della salute non è conforme alle disposizioni dell'art. 4.

2. Con l'autorizzazione può essere imposto, anche successivamente l'obbligo, per il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, di riportare sul recipiente e/o sulla confezione esterna e sul foglietto illustrativo, altre informazioni fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese le precauzioni particolari di impiego ritenute necessarie a seguito delle prove cliniche e farmacologiche o dall'esperienza fatta durante l'impiego del medicinale veterinario.

3. L'autorizzazione di cui all'art. 3 può essere anche accompagnata dall'obbligo di introdurre nel medicinale veterinario una sostanza di marcatura.

3-bis. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere soggetta a taluni obblighi specifici, compresa una revisione annuale, tra cui procedere a studi complementari dopo il rilascio dell'autorizzazione e notificare gli effetti collaterali negativi del medicinale veterinario; tali decisioni eccezionali vengono prese solo per motivi obiettivi e verificabili

3-ter. Il Ministero della salute, qualora rilevi che una domanda di autorizzazione presentata dopo il 1^o gennaio 1995 è già all'esame delle competenti autorità di un altro Stato membro, può decidere di sospendere l'esame approfondito della domanda in attesa della relazione di valutazione elaborata dall'altro Stato membro. In tal caso, il Ministero della salute informa l'altro Stato membro e il richiedente della decisione di sospendere l'esame approfondito della domanda. Entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione da parte dello Stato membro referente, il Ministero della salute riconosce la decisione dell'altro Stato membro e il riassunto delle caratteristiche del prodotto da esso approvato oppure, se ritiene che l'autorizzazione del medicinale veterinario

presenti un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente, attiva la procedura comunitaria

3-quater. A decorrere dal 1° gennaio 1998, il Ministero della salute, quando è informato ai sensi dell'articolo 8-bis della direttiva 81/851/CEE che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale veterinario oggetto di domanda di autorizzazione, 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 salute 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 veterinario presenti un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente, attiva la procedura comunitaria

4. L'autorizzazione è valida per un periodo di cinque anni, rinnovabile di quinquennio in quinquennio, su domanda del titolare presentata almeno tre mesi prima della scadenza; tuttavia i medicinali che contengono sostanze attive tra quelli figuranti nell'allegato III del citato regolamento sono autorizzati soltanto per il periodo per cui è stato fissato un limite provvisorio e l'autorizzazione può essere rinnovata in caso di proroga del limite provvisorio.

5. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione il titolare deve presentare domanda al Ministero della salute non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, specificando se sono sopravvenute modificazioni negli elementi posti a base del provvedimento di autorizzazione; il Ministero della salute può chiedere ulteriori elementi e chiarimenti. Ai fini della valutazione della domanda il Ministero della salute tiene conto, in particolare, dei dati di farmacovigilanza

6. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della salute abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

7. Una volta ottenuta l'autorizzazione, il responsabile della commercializzazione del prodotto deve:

a) tenere conto del progresso tecnico e scientifico in relazione ai metodi di preparazione e di controllo di cui all'articolo 4, comma 1, lettere *d*) ed *i*), e introdurre, previa autorizzazione del Ministero della salute, qualsiasi modifica che possa rivelarsi necessaria per consentire di fabbricare e controllare il medicinale veterinario con metodi scientifici generalmente ammessi;

b) procedere al riesame dei metodi analitici per la individuazione dei residui di cui all'art. 4, comma 1, lettera *h*), e proporre le modifiche eventualmente necessarie per tener conto del progresso scientifico e tecnico;

c) comunicare immediatamente al Ministero della salute qualsiasi nuova informazione che possa comportare modifiche delle informazioni e dei documenti di cui all'art. 4, ovvero del prospetto approvato delle caratteristiche del prodotto di cui all'art. 4, comma 4; in particolare, informa immediatamente il Ministero della salute in merito ai divieti o restrizioni imposte dalle competenti autorità di uno qualsiasi dei Paesi nei quali il medicinale veterinario è commercializzato e di qualsiasi grave reazione imprevista che si verifichi negli animali o nell'uomo;

d) registrare tutti gli effetti indesiderati che si verifichino nell'uomo o negli animali; le registrazioni sono conservate per almeno 5 anni e poste a disposizione del Ministero della salute su richiesta dello stesso

8. Nessuna modifica può essere apportata ad un medicinale veterinario, al relativo confezionamento o agli stampati, senza preventiva autorizzazione da parte del Ministero della salute.

9. Se dopo il rilascio o il rinnovo dell'autorizzazione una confezione di medicinale veterinario non è posta in commercio entro diciotto mesi, il titolare è assoggettato nuovamente al pagamento della tassa di concessione governativa prevista per il rilascio dell'autorizzazione.

10. I decreti di autorizzazione di cui all'art. 3 sono pubblicati nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana

Capo III - Fabbricazione dei medicinali veterinari. Importazione ed esportazione dei medicinali veterinari

7. 1. La fabbricazione dei medicinali veterinari anche se destinati all'esportazione è subordinata al possesso di autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute.

2. L'autorizzazione è necessaria sia per la fabbricazione totale o parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione, salvo che per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione effettuate, per la distribuzione al minuto, da farmacisti in farmacia.

3. Il Ministro della sanità rilascia l'autorizzazione all'importazione subordinatamente al possesso di autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dal Paese terzo di provenienza, in tal caso, il titolare dell'autorizzazione è soggetto alle stesse norme che riguardano il fabbricante, in quanto applicabili.

4. I medicinali veterinari in provenienza da un Paese terzo anche se destinati ad altro Stato membro devono essere muniti di una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dallo Stato di provenienza.

5. A cura del Ministero della salute è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana l'elenco delle autorizzazioni rilasciate ai sensi dei commi 1, 2 e 4 alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno

8. 1. Su richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità del Paese terzo importatore, il Ministero della salute certifica che il fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione alla fabbricazione tenendo conto delle disposizioni dell'Organizzazione mondiale della sanità.

2. Per i medicinali veterinari destinati all'esportazione che siano già autorizzati, il Ministero della salute fornisce il prospetto delle caratteristiche del prodotto approvato conformemente all'art. 4, comma 4, ed in assenza di tale prospetto, un documento equivalente.

3. Qualora il fabbricante non sia in possesso di un'autorizzazione alla commercializzazione esso fornisce al Ministero della salute una dichiarazione che ne spieghi i motivi

9. 1. Il richiedente l'autorizzazione alla fabbricazione nella domanda, corredata di idonea documentazione:

a) specifica i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende importare o fabbricare nonché il luogo della fabbricazione e dei relativi controlli;

b) dichiara di disporre di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei prodotti, ai sensi dell'art. 5 comma 3;

c) dichiara di disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'art. 13.

2. Chi alla data di entrata in vigore del presente decreto esercita l'attività di importazione di medicinali veterinari può continuare ad esercitarla, purché entro sessanta giorni da tale data presenti domanda di autorizzazione all'importazione.

3. Ogni partita di medicinali veterinari deve essere accompagnata, all'atto dell'immissione nel territorio italiano, da una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dallo Stato di provenienza.

10. 1. L'autorizzazione di cui all'art. 9, comma 1, è concessa previo accertamento, mediante ispezione, che le informazioni fornite sono esatte e che sono soddisfatte le condizioni per il suo rilascio.

2. All'atto dell'autorizzazione o successivamente possono essere imposti obblighi, al fine di garantire l'osservanza delle condizioni di cui al comma 1.

3. L'autorizzazione riguarda soltanto i locali, i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche indicati nella domanda.

11. 1. Il titolare di autorizzazione alla fabbricazione è tenuto:

a) a disporre di personale in possesso di idonea qualifica, sia per la fabbricazione che per i controlli;

b) a comunicare preventivamente al Ministero della salute qualsiasi modifica intenda apportare alle indicazioni contenute nella domanda informandolo immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'art. 13;

c) a consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali per l'ispezione disposta dal Ministero della salute;

d) a mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'art. 13, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

e) ad uniformarsi ai principi ed ai criteri informativi della buona prassi di fabbricazione dei medicinali stabiliti dalle disposizioni del decreto di cui al comma 3.

2. I titolari di autorizzazione devono tenere a disposizione delle competenti autorità per almeno tre anni, un registro da cui risultino almeno le seguenti informazioni: *a)* data; *b)* nome del medicinale veterinario; *c)* quantità fornita; *d)* nome ed indirizzo del destinatario e numero del lotto.

3. Il Ministro della sanità, con proprio decreto da pubblicarsi nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana adotta i principi e i criteri informativi di cui al comma 1, lettera *e)*, nonché i principi informativi particolareggiati approvati dalla Comunità economica europea

12. 1. Il Ministro della sanità rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione entro novanta giorni a decorrere dalla data del ricevimento della domanda.

2. Qualora il titolare dell'autorizzazione chieda di modificare una delle condizioni di cui all'art. 9, lettere *a)* e *b)*, il Ministero della salute provvede entro i trenta giorni o, in casi eccezionali, entro novanta giorni.

3. Il Ministero della salute può esigere dal richiedente informazioni integrative rispetto a quelle fornite ai sensi dell'art. 9 e in merito alla persona qualificata; in tal caso, i termini previsti ai commi 1 e 2 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti

13. 1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in maniera permanente e continua di almeno una persona qualificata che soddisfi alle condizioni di cui all'art. 15, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi specificati nell'art. 14.

2. Se soddisfa personalmente alle condizioni previste dall'art. 15, il titolare dell'autorizzazione può assumersi la responsabilità di cui al comma 1.

14. 1. La persona qualificata di cui all'art. 13, vigila affinché:

a) ogni lotto di medicinali veterinari fabbricati nel territorio italiano, sia stato prodotto e controllato in conformità delle norme vigenti e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) ogni lotto di fabbricazione di medicinali veterinari in provenienza da Paesi terzi, sia stato oggetto, nel territorio italiano, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutti i principi attivi e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali veterinari nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Sono dispensati dal controllo di cui al comma 1, lettera *b)*, i lotti di medicinali veterinari, sui quali tale controllo è stato effettuato in uno Stato membro, se accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

3. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui alla lettera *b)* per i medicinali veterinari importati, quando la Comunità europea ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione

4. La persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni di cui ai commi 1, 2 e 3 in un registro o documento equivalente, che deve essere conservato per un periodo di almeno cinque anni.

15. 1. La persona qualificata di cui all'art. 13 deve soddisfare ai seguenti requisiti minimi di qualificazione:

a) essere in possesso di un diploma di laurea in una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia, che comprendono nel ciclo di formazione, l'insegnamento teorico e pratico che deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'art. 14, di almeno le seguenti materie di base:

1) fisica sperimentale;

2) chimica generale ed inorganica;

- 3) chimica organica;
- 4) chimica analitica;
- 5) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali;
- 6) biochimica generale ed applicata;
- 7) fisiologia;
- 8) microbiologia;
- 9) farmacologia;
- 10) tecnologia farmaceutica;
- 11) tossicologia;
- 12) farmacognosia;

b) avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa dei principi attivi, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione.

2. I diplomi di laurea di cui al comma 1, lettera a), conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli indicati sono dichiarati validi, ai fini del presente articolo, dal Ministro della sanità di concerto con il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica quando l'interessato certifichi l'acquisizione, dopo il conseguimento del diploma di laurea, di sufficienti cognizioni idonee alla fabbricazione ed al controllo dei medicinali.

3. I diplomi di laurea indicati al comma 1, lettera a), possono essere sostituiti da diplomi, certificati o altri titoli che attestino un ciclo di formazione universitaria o un ciclo di formazione riconosciuta equivalente, per un periodo minimo di quattro anni di insegnamento teorico e pratico, comprendente almeno le materie di base indicate allo stesso comma 1, lettera a).

4. I titoli indicati al comma 3, sono riconosciuti equivalenti con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro della università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentito il Consiglio universitario nazionale.

5. La durata minima del ciclo di formazione universitaria di cui al comma 3, può essere ridotta a tre anni e mezzo qualora sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica della durata minima di un anno, che comprenda un tirocinio di almeno sei mesi in un laboratorio aperto al pubblico e sia comprovato da un esame a livello universitario.

16. 1. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto esercitano le attività della persona qualificata di cui all'art. 13 in officine di produzione di specialità medicinali, autorizzate ai sensi degli articoli 161 e 180 nonché 189 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 dall'art. 15.

Capo IV - Comitato per i medicinali veterinari

17. 1. Il Ministero della salute, in relazione a domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario già registrato in almeno un altro Stato membro presentate a due o più Stati membri, provvede su istanza dello stesso richiedente, secondo le procedure comunitarie.

2. Il Ministro della sanità, per adeguare l'allegato I al progresso tecnico propone le necessarie modifiche alla Commissione delle Comunità europee secondo le vigenti procedure comunitarie

Capo IV-bis - Commissione consultiva del farmaco veterinario ^(9/b)

17-bis. 1. La Commissione consultiva del farmaco veterinario, di cui al decreto del Ministro della sanità 20 aprile 1990 e successive modifiche, opera, presso la Direzione generale della sanità pubblica veterinaria, degli alimenti e della nutrizione del Ministero della salute; detta Commissione svolge compiti di cui al suddetto decreto 20 aprile 1990

Capo V - Vigilanza

18. 1. Il Ministero della salute accerta l'osservanza delle disposizioni di legge concernenti i medicinali veterinari mediante:

a) ispezioni periodiche, ordinarie triennali, nelle aziende in cui si effettuano produzione, commercio e immagazzinamento nonché nei laboratori incaricati dei controlli;

b) prelevamento di campioni;

c) controllo dei documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, acquisendone, se necessario, copie.

2. 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 ad ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità economica europea che ne faccia richiesta motivata.

3. Le spese relative alle attività ispettive, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico dei titolari delle aziende e degli stabilimenti interessati.

4. Le spese sono calcolate in base alle disposizioni sulle indennità di missione e sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale.

5. Nell'apposito capitolo di bilancio di previsione del Ministero della salute relativo alle spese per le ispezioni di cui al comma 3, è ogni anno assegnata una somma non minore dell'importo dei proventi dell'anno precedente derivante dall'applicazione dei commi 3 e 4.

5-bis. È istituito un nucleo nazionale di vigilanza sui medicinali veterinari costituito da rappresentanti del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanità, degli Istituti zooprofilattici sperimentali, del Nucleo antisofisticazioni e sanità, della Guardia di finanza e degli Assessorati alla sanità delle regioni e delle province autonome, con il compito di coordinare le ispezioni e i controlli di cui al comma 1, al fine di renderli più efficienti ed economici; con decreto del Ministro della sanità sono individuate caratteristiche strutturali e modalità operative del nucleo

19. 1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione sono tenuti a fornire al Ministero della salute prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati, sia sul prodotto finito che sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi previsti in sede di autorizzazione all'immissione in commercio

20. 1. Il Ministero della salute revoca o sospende l'autorizzazione all'immissione in commercio se:

- a)* il medicinale veterinario risulta nocivo nella sua utilizzazione alle condizioni d'impiego autorizzate, oppure non ha alcun effetto terapeutico, oppure non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- b)* è insufficiente il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;
- c)* il medicinale veterinario è presentato per un uso vietato ai sensi di altre disposizioni comunitarie; in assenza di tale divieto, il Ministero della salute revoca l'autorizzazione se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;
- d)* sono erronee le informazioni di cui all'art. 4 commi 1, 2, e 3 e all'art. 6, commi 7 e 8;
- e)* non sono stati effettuati i controlli di cui all'art. 19;
- f)* non è stato rispettato l'obbligo di cui all'art. 6, comma 3;
- g)* non sono state modificate in conformità degli articoli 6, comma 7 lettere *a)*, *b)* e *d)* informazioni figuranti nella documentazione di cui all'art. 4, commi 1, 2 e 3;
- h)* non sono stati portati a conoscenza dal Ministero della salute, gli elementi nuovi di cui all'art. 6, comma 7, lettera *c)*;
- i)* ricorrono le ipotesi di cui all'art. 29.

2. L'effetto terapeutico di cui al comma 1, lettera *a)*, manca quando risulta che il medicinale veterinario non permette di ottenere risultati terapeutici sulla specie animale oggetto del trattamento

21. 1. Fatto salvo quanto disposto all'art. 20, il Ministro della sanità vieta la distribuzione del medicinale veterinario ne ordina il ritiro dal mercato a cura e a spese del responsabile dell'impresa di commercio, quando:

- a)* il medicinale risulta nocivo alle condizioni d'impiego indicate all'atto della domanda di autorizzazione o, successivamente, nell'ipotesi di cui all'art. 6, comma 7, lettera *d)*;
- b)* il medicinale non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;
- c)* il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- d)* risulta insufficiente il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;
- e)* non sono stati effettuati i controlli di cui all'art. 19 o non è stata rispettata un'altra esigenza od obbligo connesso al rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione.

2. Il Ministro della sanità può limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal mercato ai soli lotti di fabbricazione oggetto di contestazione.

22. 1. Il Ministro della sanità revoca o sospende l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando una delle condizioni previste per il rilascio di detta autorizzazione non è più soddisfatta.

2. In caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da Paesi terzi di medicinali veterinari il Ministro della sanità oltre alle misure previste all'art. 21, può disporre la sospensione della fabbricazione o vietare l'importazione, nonché revocare o sospendere l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

23. 1. I veterinari e i farmacisti riferiscono tempestivamente di eventuali effetti collaterali e di eventuali sospette diminuzioni di efficacia di cui all'articolo 26-bis, comma 5, lettere *a)*, *b)*, *c)*, *d)* e *h)*, al Ministero della salute ed ai Centri regionali di farmacovigilanza, di cui al comma 1 del predetto articolo 26-bis. Le segnalazioni sono effettuate, conformemente al modello di scheda di segnalazione di cui all'allegato II:

a) di norma, entro sei giorni lavorativi;

b) entro tre giorni lavorativi, nei casi di gravi effetti collaterali negativi sull'animale e sull'uomo

24. 1. Il Ministero della salute vigila sulla fabbricazione dei farmaci veterinari; le UU.SS.LL. vigilano sulla loro immissione in commercio e distribuzione, riferendo alle autorità di cui all'art. 23

25. 1. I provvedimenti di rifiuto, di revoca e di sospensione delle autorizzazioni, nonché quelli di divieto di distribuzione e di ritiro dal mercato adottati a norma del presente decreto devono essere specificamente motivati.

2. I provvedimenti di cui al comma 1 devono essere notificati agli interessati con l'indicazione dei mezzi di ricorso e del termine entro il quale il ricorso può essere presentato e comunicati al Comitato per i medicinali veterinari della Comunità economica europea.

3. I provvedimenti indicati al comma 1 sono pubblicati nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

26. 1. Il responsabile della commercializzazione di un medicinale veterinario è tenuto a comunicare immediatamente al Ministero della salute, che ne informa il Comitato per i medicinali veterinari, qualunque suo intervento volto a sospendere la commercializzazione di un prodotto od a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale azione qualora questa riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della salute pubblica.

2. Il Ministero della salute comunica alle organizzazioni internazionali competenti in materia le iniziative che siano tali da influenzare la tutela sanitaria in Paesi terzi; copia delle informazioni sono trasmesse al Comitato per i medicinali veterinari

Capo V-bis - Farmacovigilanza

26-bis. 1. È istituito il sistema nazionale di farmacovigilanza, allo scopo di raccogliere e valutare scientificamente le informazioni utili per la vigilanza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari sugli animali e su soggetti umani. Il sistema tiene conto anche di tutte le informazioni relative alla diminuzione di efficacia dei medicinali, all'uso improprio, agli studi circa la validità dei tempi di attesa e agli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali. Le informazioni così raccolte sono correlate ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari e sono interpretate alla luce delle linee guida emanate dalla Commissione europea. Tale sistema fa capo al Ministero della salute - Direzione generale della sanità pubblica veterinaria, degli alimenti e della nutrizione, di seguito denominata: "Direzione", ed è costituito dalla stessa Direzione e dai Centri regionali di farmacovigilanza di cui al comma 3.

2. La Direzione:

a) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche sull'utilizzazione dei medicinali, sull'epidemiologia e predispone piani di prelievo dal circuito distributivo di campioni di medicinali veterinari già registrati, con particolare riguardo ai medicinali veterinari immunologici per l'esecuzione di controlli ordinari e straordinari;

b) adotta, coadiuvato dalle regioni e dalle province autonome di Trento e di Bolzano, provvedimenti atti a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari;

c) mantiene i necessari rapporti con l'Agenzia europea per i medicinali, di seguito denominata "EMA", con i centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri, con gli organismi internazionali e con le regioni e le province autonome.

3. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano istituiscono, nell'ambito degli stanziamenti di bilanci loro assegnati, i Centri regionali di farmacovigilanza, di seguito denominati: "Centri regionali", avvalendosi degli Istituti zooprofilattici, delle facoltà universitarie di medicina veterinaria o di altri centri specializzati. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano provvedono, altresì, nell'ambito delle loro competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel settore della farmacovigilanza. I Centri regionali:

a) esaminano le schede di segnalazione pervenute ai sensi dell'articolo 23 e le integrano con i dati eventualmente mancanti, acquisendo le opportune informazioni presso l'autore della segnalazione e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) predispongono e svolgono eventuali esami di laboratorio, clinici ed anatomo-istopatologici utili alla valutazione di causalità;

c) effettuano la valutazione di causalità e, ove scaturiscano rischi per la salute pubblica o per la salute degli animali, informano le Aziende sanitarie locali competenti per territorio;

d) mantengono costantemente aggiornata la Direzione sull'attività svolta;

e) trasmettono alla Direzione le segnalazioni validate, affinché quest'ultima attivi i provvedimenti necessari a tutela della salute pubblica;

f) si dotano di in un apposito archivio informatico per la farmacovigilanza, in cui raccolgono le schede di segnalazione, classificate per prodotto, specie animale e tipo di informazione.

4. La Direzione organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche per esaminare con le regioni e le province autonome le modalità ottimali per l'attuazione della collaborazione nel settore della farmacovigilanza.

5. Ai fini delle attività di farmacovigilanza si intende per:

a) effetto collaterale negativo: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale che si verifica a dosi normali somministrate ad animali a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per modificarne le funzioni fisiologiche;

b) effetto collaterale negativo su soggetto umano: la reazione nociva e non voluta che si verifica in un soggetto umano a seguito dell'esposizione ad un medicinale veterinario;

c) grave effetto collaterale negativo: l'effetto collaterale negativo che provoca il decesso o mette in pericolo la vita di un animale, ne provoca disabilità o incapacità significativa o rappresenta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi nell'animale trattato;

d) effetto collaterale negativo inatteso: l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

e) rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza: le relazioni periodiche che contengono le informazioni relative alle lettere *a)*, *b)*, *c)*, *d)*, *f)*, *g)* e *h)* del presente comma;

f) studi sui controlli post vendita: gli studi farmacoepidemiologici o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio, allo scopo di identificare e valutare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale veterinario per il quale è stata rilasciata l'autorizzazione;

g) uso improprio: l'uso di un medicinale veterinario che non corrisponde a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario;

h) diminuzione di efficacia: diminuzione dell'efficacia clinica del trattamento con il medicinale veterinario rispetto a quella attesa in base alle indicazioni per l'uso riportate nel sommario delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo.

6. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario deve disporre a titolo stabile e continuativo di una persona specificamente qualificata, incaricata della farmacovigilanza. Quest'ultima è responsabile:

a) dell'istituzione e del funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutti i presunti effetti collaterali negativi comunicate al personale dell'impresa e ai suoi rappresentanti, siano raccolte e ordinate in un unico luogo nel territorio comunitario;

b) dell'elaborazione del rapporto di cui al comma 7;

c) della trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta della Direzione di informazioni supplementari ai fini della valutazione degli effetti positivi e dei rischi di un medicinale veterinario, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale veterinario interessato;

d) della trasmissione alla Direzione di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei vantaggi e dei rischi intrinseci ad un medicinale veterinario, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sui controlli post vendita.

7. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra in modo dettagliato tutti i presunti effetti collaterali negativi osservati nel territorio comunitario o in un Paese terzo, ed in particolare:

a) registra e notifica, entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia, alla Direzione qualunque presunto grave effetto collaterale negativo osservato su animali o su soggetti umani correlato all'uso di medicinali veterinari;

b) comunica alla Direzione e all'EMA tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi e le relative informazioni inerenti un medicinale veterinario autorizzato in Italia, verificatisi nel territorio di un Paese terzo, entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia;

c) relativamente ai medicinali ai quali sono state applicate le procedure di mutuo riconoscimento e per i medicinali veterinari disciplinati dall'articolo 4, comma 3, lettera b), segnala alla Direzione qualunque presunto grave effetto collaterale negativo osservato negli animali o in soggetti umani e verificatosi nel territorio comunitario, entro 15 giorni da quando ne ha avuto notizia.

8. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare alla Direzione i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, che devono contenere una valutazione scientifica dei vantaggi e dei rischi del medicinale veterinario in questione:

a) immediatamente, su richiesta;

b) ogni sei mesi, per i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione e successivamente ogni anno per i seguenti due anni e all'atto del primo rinnovo quinquennale;

c) ogni 5 anni, assieme alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione.

9. Il Ministero della salute, entro e non oltre 15 giorni dall'acquisizione delle informazioni, mette a disposizione dell'EMA e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutte le relazioni inerenti i presunti gravi effetti collaterali negativi osservati su animali e su soggetti umani.

10. Il Ministero della salute se, in sede di valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza, ritiene di dover modificare le condizioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio ovvero limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza oppure sospendere o revocare detta autorizzazione, ne informa immediatamente l'EMA e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nei casi urgenti il Ministero della salute può sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario, informandone, al più tardi il primo giorno feriale successivo, l'EMA, la Commissione europea e gli altri Stati membri

Capo VI - Etichettature e foglietti illustrativi

27. 1. I recipienti e le confezioni esterne dei medicinali veterinari devono recare, in caratteri leggibili, le seguenti indicazioni approvate dal Ministero della salute e conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma dell'art. 4:

a) la denominazione del medicinale veterinario prevista dall'art. 4, comma 1, lettera b); se la denominazione specifica di un medicinale contenente solo una sostanza attiva è una denominazione di fantasia, essa deve essere accompagnata in modo chiaramente leggibile dalla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, dalla consueta denominazione corrente;

b) l'indicazione qualitativa e quantitativa dei principi attivi espressi per unità di dosaggio oppure, secondo le modalità di somministrazione per un particolare peso o volume, utilizzando la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in assenza di essa, la consueta denominazione corrente;

- c) il numero del lotto di fabbricazione;
- d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- e) il nome o la ragione sociale e il domicilio o la sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o del fabbricante, se diverso;
- f) le specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e la via di somministrazione;
- g) i tempi d'attesa, anche se nulli, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
- h) la data di scadenza;
- i) le precauzioni particolari di conservazione se necessarie, nonché eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione del prodotto inutilizzato o di materiali di scarto;
- l) le indicazioni di cui all'art. 6 comma 2, se necessarie;
- m) la dicitura «per uso veterinario»;
- n) ove trattasi di medicinali omeopatici veterinari, la dicitura «medicinale omeopatico per uso veterinario», apposta a caratteri chiari

2. Alle indicazioni del comma 1, lettera *b*) si applicano le disposizioni dell'allegato I, parte prima, punto A.

3. Quando si tratta di fiale, le indicazioni di cui al comma 1 devono figurare sulle confezioni esterne; sui recipienti sono invece necessarie soltanto le seguenti indicazioni:

- a) denominazione del medicinale veterinario;
- b) quantità dei principi attivi;
- c) via di somministrazione;
- d) numero del lotto di fabbricazione;
- e) data di scadenza;
- f) dicitura «per uso veterinario».

4. Per quanto riguarda i piccoli recipienti, diversi dalle fiale, che contengono una sola dose di impiego e sui quali è impossibile far figurare le indicazioni di cui al comma 3, le disposizioni dei commi 1 e 2 si applicano limitatamente alla confezione esterna.

5. In mancanza di confezione esterna, tutte le indicazioni devono figurare sul recipiente.

6. Le indicazioni prescritte devono essere riportate in lingua italiana

28. 1. È obbligatoria, nella confezione di medicinali veterinari, l'inclusione di un foglietto illustrativo che deve contenere le informazioni relative al solo medicinale in questione ed essere redatto almeno in lingua italiana. Tale obbligo non ricorre nei casi in cui tutte le informazioni prescritte al comma 2 siano riportate in maniera leggibile sul recipiente o sull'imballaggio esterno

2. Nel foglietto illustrativo devono figurare almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti ai sensi dell'art. 4 e approvate dal Ministero della salute:

a) nome e ragione sociale e domicilio o sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante, se diverso;

b) denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità del medicinale veterinario e composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi;

c) indicazioni terapeutiche principali, controindicazioni ed effetti secondari, necessari per il corretto impiego del medicinale veterinario;

d) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta;

e) il tempo d'attesa, anche se nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;

f) eventuali precauzioni particolari per la conservazione;

g) eventuali altre indicazioni fondamentali prescritte all'atto dell'autorizzazione;

h) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione del prodotto inutilizzato o di materiali di scarto.

3. Le indicazioni diverse da quelle prescritte debbono essere nettamente separate

29. 1. In caso di inosservanza delle disposizioni del presente capo, il Ministro della sanità, previa intimazione all'interessato rimasta senza effetto, procede alla sospensione o alla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Ogni provvedimento adottato ai sensi del comma 1 deve avere una specifica motivazione; il provvedimento è notificato all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso contemplati dalla legislazione in vigore e del termine entro il quale il ricorso può essere presentato.

30. 1. Le disposizioni del presente capo fanno salve quelle concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo dei medicinali veterinari e la proprietà industriale. Il prezzo riportato sulla confezione è il prezzo massimo al quale il medicinale veterinario può essere venduto al pubblico, anche da parte dei farmacisti in farmacia

Capo VII - Distribuzione di medicinali veterinari

31. 1. Il commercio all'ingrosso di medicinali veterinari è subordinato al possesso di autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute entro novanta giorni dalla data di ricezione della richiesta

2. Ai fini del presente decreto il commercio all'ingrosso include l'acquisto, la vendita, l'importazione, l'esportazione o qualsiasi altra transazione commerciale anche non a fini di lucro, ivi compresa l'attività di deposito avente per oggetto medicinali veterinari

3. Ai fini del presente decreto non si considera commercio all'ingrosso:

- a) la fornitura da parte di un fabbricante di medicinali veterinari che egli stesso ha prodotto;
- b) le forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di farmacisti in farmacia;
- c) le forniture occasionali di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da una farmacia ad un'altra.

4. Per ottenere l'autorizzazione di cui al comma 1, il richiedente deve disporre di personale con competenze tecniche e di locali e attrezzature idonee e sufficienti rispondenti alle prescrizioni previste dalle vigenti disposizioni per la corretta conservazione. Con decreto del Ministro della sanità da emanarsi ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della *legge 23 agosto 1988, n. 400*, sono stabilite le disposizioni particolari in materia di rilascio dell'autorizzazione, ivi compresi i requisiti soggettivi del richiedente e della persona responsabile della direzione tecnica del magazzino, nonché di sospensione o revoca dell'autorizzazione stessa

5. Il titolare dell'autorizzazione deve conservare per almeno tre anni un registro che contenga per ogni transazione in entrata od in uscita almeno le seguenti informazioni:

- a) data;
- b) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- c) numero del lotto di fabbricazione, data di scadenza limitatamente alle transazioni in uscita, la registrazione deve avvenire in occasione della cessione dell'ultima unità del lotto
- d) quantità ricevuta o fornita;
- e) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario

6. Almeno una volta all'anno l'unità sanitaria locale provvede ad eseguire un'ispezione nel corso della quale accerta anche la regolarità della tenuta del registro

32. 1. La vendita al dettaglio di medicinali veterinari è effettuata soltanto da farmacisti in farmacia dietro presentazione di ricetta ove prescritta, la cui validità è stabilita con decreto del Ministro della sanità

2. In deroga al comma 1 e a condizione che la vendita avvenga sotto la responsabilità di persona abilitata all'esercizio della professione di farmacista il Ministero della salute può autorizzare i titolari di autorizzazione al commercio all'ingrosso a vendere direttamente ai titolari degli impianti di cui all'articolo 34 medicinali veterinari nelle varie tipologie previste e può autorizzare i fabbricanti di medicinali veterinari prefabbricati somministrabili per via orale e di premiscele per alimenti medicamentosi a vendere i medesimi ai titolari degli impianti di cui all'articolo 34. La vendita di cui al presente comma può essere effettuata anche nel caso in cui i titolari degli impianti di cui all'articolo 34 non sono autorizzati a detenere scorte; le premiscele possono essere vendute direttamente solo ai titolari di impianti di allevamento autorizzati alla fabbricazione di mangimi medicati ai sensi del *decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90*. Le modalità della vendita diretta di cui al presente comma, nonché gli obblighi del farmacista responsabile sono disciplinati dal regolamento ministeriale di cui all'articolo 31, comma 4

3. Fatte salve disposizioni più restrittive, la vendita di medicinali veterinari ad azione immunologica e di premiscele medicate nonché di specialità medicinali o di medicinali veterinari prefabbricati contenenti chemioterapici, antibiotici, antiparassitari, corticosteroidi, antinfiammatori, sostanze psicotrope, neurotrope, tranquillanti e beta-agonisti, prescritti per la terapia di animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, è effettuata soltanto dietro presentazione di ricetta medica

veterinaria non ripetibile in triplice copia delle quali, la prima viene conservata dal farmacista, la seconda viene da questi inviata alla unità sanitaria locale entro una settimana dalla vendita e la terza viene conservata dal titolare degli impianti di cui all'art. 34

3-bis. In deroga a quanto stabilito al comma 3, il Ministero della salute può autorizzare la vendita, dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria ripetibile, dei medicinali veterinari per uso orale contenenti chemioterapici, antibiotici ed antiparassitari destinati al trattamento degli animali le cui carni o i cui prodotti sono destinati al consumo umano allevati negli allevamenti a carattere familiare che producono per autoconsumo, tenendo conto:

- 1) delle caratteristiche delle confezioni;
- 2) della quantità e concentrazione del principio attivo contenuto nella confezione;
- 3) delle modalità d'uso;
- 4) del numero di animali che possono essere trattati con la singola confezione

4. Fermi restando gli obblighi di registrazione, già previsti dalla normativa vigente, il farmacista in farmacia, nonché i grossisti e i fabbricanti di cui al comma 2, limitatamente ai medicinali veterinari di cui al comma 3, devono conservare, per almeno tre anni, la documentazione da cui risultino, per ogni transazione in entrata ed in uscita, le seguenti informazioni:

- a) data;
- b) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- c) numero del lotto di fabbricazione;
- d) quantità ricevuta o fornita;
- e) nome ed indirizzo del fornitore o destinatario;
- f) nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale, nonché copia della ricetta presentata ove prescritta

5. Almeno una volta all'anno la unità sanitaria locale effettua una ispezione nel corso della quale verifica anche la regolare tenuta della documentazione

6. Alla prescrizione di medicinali veterinari destinati agli animali da compagnia si applica il comma 3 quando le categorie di medicinali ivi elencate sono presentate in confezioni autorizzate anche o esclusivamente per animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo

7. Fatte salve le norme più severe prescritte per particolari categorie di medicinali, la prescrizione di medicinali veterinari destinati ai soli animali da compagnia, in confezioni ad essi esclusivamente destinate, è effettuata mediante ricetta ripetibile

33. 1. I proprietari e i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti devono tenere un registro contenente, relativamente all'acquisto, alla detenzione o alla somministrazione di medicinali veterinari di cui all'art. 32, comma 3, almeno le seguenti indicazioni:

- a) data;
- b) identificazione del medicinale veterinario;

- c) quantità;
- d) nome e indirizzo del fornitore del medicinale;
- e) identificazione degli animali sottoposti a trattamento;
- f) data di inizio e fine del trattamento.

2. Il Ministro della sanità con proprio decreto può estendere l'obbligo della registrazione anche ad altri medicinali veterinari.

34. 1. Il titolare di impianti in cui vengono curati, allevati o custoditi professionalmente animali può essere autorizzato dalla unità sanitaria locale a tenere adeguate scorte di medicinali veterinari, purché ne sia responsabile un medico veterinario che le custodisce in idonei locali chiusi, tenendo anche apposito registro di carico e scarico da conservarsi per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione

2. Almeno una volta all'anno l'unità sanitaria locale effettua un'ispezione nel corso della quale verifica anche la regolare tenuta del registro

Capo VIII - Sostanze farmacologicamente attive

36. 1. È vietato somministrare agli animali sostanze farmacologicamente attive, se non attraverso medicinali veterinari autorizzati.

2. È vietato detenere le sostanze di cui al comma 1 senza autorizzazione del Ministero della salute, che tiene apposito registro dei fabbricanti e dei grossisti autorizzati.

2-bis. In deroga al comma 2, l'autorizzazione non è richiesta se il detentore è in possesso di autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso rilasciata ai sensi del *decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538*. Ai fini dell'inserimento nel registro di cui al comma 2, le regioni e le province autonome comunicano al Ministero della salute l'elenco delle autorizzazioni concesse

3. Le sostanze di cui al comma 1 possono essere cedute soltanto tra fabbricanti e grossisti autorizzati; a tali fini si considera fabbricante anche il farmacista che effettua preparazioni galeniche in farmacia.

4. I produttori e i distributori autorizzati di cui al comma 3, registrano in modo particolareggiato tutte le transazioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e conservano i registri per almeno tre anni dall'ultima registrazione per le ispezioni del Ministero della salute.

5. Alla fabbricazione delle sostanze di cui al comma 1 si applicano le disposizioni del presente decreto concernenti la fabbricazione dei medicinali veterinari

Capo IX - Norme finali e transitorie

37. 1. Le autorizzazioni alla fabbricazione e alla immissione in commercio di premiscelte medicate, già concesse a tempo indeterminato, hanno validità fino al 31 dicembre 1996, se la domanda di rinnovo secondo le procedure previste nel presente decreto è presentata entro il 31 dicembre 1994.

2. Le autorizzazioni alla fabbricazione e alla immissione in commercio delle specialità medicinali già registrate hanno validità fino al 31 dicembre 1993, se la domanda di rinnovo secondo le procedure previste nel presente decreto è presentata entro il 31 settembre 1992.

3. Con decreto del Ministro della sanità da pubblicarsi nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana è approvato il modello di ricetta medico veterinaria e sono stabiliti i casi in cui tale modello è obbligatorio e le modalità per le quali il modello stesso può essere utilizzato sia ai fini della documentazione sia in sostituzione dei registri previsti dal presente decreto, nonché dei registri previsti dal *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 118*

3-bis. Le autorizzazioni alla fabbricazione e all'immissione in commercio dei medicinali veterinari ad azione antiparassitaria e disinfestante per uso esterno, già concesse ai sensi della normativa precedentemente in vigore, hanno validità fino al 31 dicembre 2000, purché, entro il 31 dicembre 1998, sia presentata domanda di rinnovo, corredata dalla documentazione prescritta

3-ter. La vendita al dettaglio dei medicinali di cui al comma 3-bis, nonché dei medicinali destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci d'acquario, gli uccelli domestici, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario ed i piccoli roditori, può essere effettuata anche negli esercizi commerciali rientranti nella relativa tabella merceologica, comunque senza obbligo di prescrizione medico-veterinaria

3-quater. Con decreto del Ministro della salute d'intesa con le regioni e le province autonome possono essere stabilite, nel rispetto delle norme comunitarie, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative a tutti i medicinali, le premiscele, e gli alimenti medicamentosi ad uso veterinario, di cui all'articolo 1, comma 1, lettere a), b), c), d), e), f) e g), ivi comprese disposizioni sull'etichettatura, sul confezionamento e sulle modalità di prescrizione e di impiego

Capo X - Sanzioni

38. 1. Si applica la pena dell'arresto da tre mesi a due anni, o la pena dell'ammenda da lire 10 milioni a lire 100 milioni nei casi di difetto di autorizzazione previsti dagli articoli 3, commi 1 e 3; 6, comma 1 e comma 8, quanto alla modifica del medicinale veterinario; 7, commi 1, 2 e 3; 9, comma 2; 20; 22; 31, comma 1; 32, comma 2; 34, comma 1; 36, commi 1, 2 e 3, 37, comma 1

2. Si applica la pena dell'arresto da sei mesi a due anni e dell'ammenda da lire 50 milioni a lire 100 milioni a chi non osserva il provvedimento del Ministro della sanità di cui all'art. 21

3. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 5 milioni a lire 30 milioni nei casi di inosservanza delle prescrizioni imposte con i provvedimenti autorizzatori previsti nel presente decreto.

4. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 3 milioni a lire 18 milioni al medico veterinario il quale non osserva gli obblighi stabiliti dall'art. 3, commi 5 e 6; l'obbligo di custodia di cui all'art. 34, comma 1 ovvero si munisca di scorte di medicinali veterinari in misura eccedente il limite di cui all'art. 35 nonché al farmacista, il quale violi gli obblighi di cui agli articoli 3, comma 4 e 32, comma 1, 3 e 4.

5. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 60 milioni al fabbricante che non osservi gli obblighi previsti dagli articoli 11, comma 1, lettere a) ed e); 13, comma 1 nonché alla persona qualificata che non osservi gli obblighi di vigilanza di cui all'art. 14, comma 1, lettere a) e b).

6. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2600,00 a euro 15.500,00 ai medici veterinari, ai farmacisti, ed ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco veterinario, che violano gli obblighi di cui agli articoli 23 e 26-bis

7. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 60 milioni per la violazione dell'obbligo previsto dall'art. 26, comma 1 e da lire 15 milioni a lire 90 milioni per violazione dell'obbligo previsto dall'art. 19, comma 1.

8. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 5 milioni a lire 30 milioni in caso di inosservanza degli obblighi prevista dagli articoli 27 e 28.

9. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 4 milioni a lire 24 milioni per inosservanza degli obblighi di registrazione previsti dagli articoli 3, comma 7; 11, comma 2; 14, comma 4; 31, comma 5; 33, comma 1; 35; 36, comma 4.

10. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 3 milioni a lire 18 milioni per inosservanza degli obblighi previsti dall'art. 3, comma 8.

11. Le disposizioni di cui ai commi 1 e 2 si applicano ove il fatto non costituisca più grave reato.

12. Le disposizioni di cui ai commi da 3 a 10 si applicano ove il fatto non costituisca reato.

Allegato I

Introduzione

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio prescritti dal *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere presentati in conformità delle disposizioni del presente allegato, secondo i criteri orientativi esposti nell'«Avviso ai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari negli Stati membri della Comunità europea», pubblicato dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» volume V: «Medicinali per uso veterinario».

Nella preparazione del fascicolo di domanda, i richiedenti devono tener conto degli orientamenti stabiliti dalla Comunità in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso veterinario e pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco. Inoltre, dopo il rilascio dell'autorizzazione di immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente alle autorità competenti tutte le informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischio/ benefici.

Le prove sugli animali si svolgono secondo quanto stabilito dal *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116*, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

Le disposizioni del titolo I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica (ossia da quelli impiegati per provocare una immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario).

Le disposizioni del titolo II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica, ossia ai farmaci impiegati per provocare una immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario.

TITOLO I

Requisiti dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Parte 1

Sommario del fascicolo.

A. Dati amministrativi.

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione del medicinale, la denominazione dei principi attivi, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti (fabbricante del prodotto finito, fabbricante/fabbricanti del principio attivo/dei principi attivi), le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'art. 7 del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, unitamente all'elenco dei Paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 4, del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, ed infine l'elenco dei Paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. Sommario delle caratteristiche del prodotto.

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 4, del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o fac-simili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, ove questo sia previsto.

C. Relazioni di esperti.

In conformità dell'art. 4, commi 7 e 8, del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione tossicofarmacologica compresa l'analisi dei residui e la documentazione clinica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve profilo contenente tutti i dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il profilo devono inoltre contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della propria formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

Parte 2

Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti.

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'art. 4, comma 1, lettera c), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Composizione qualitativa.

1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale si intende la designazione o la descrizione:

del principio o dei principi attivi;

del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.;

dei costituenti del rivestimento del medicinale, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'art. 4, comma 1, lettera c), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*:

per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del 12 dicembre 1977 del Consiglio, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione.

Composizione quantitativa.

3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi della specialità si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni principio attivo il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima. Laddove invece non è stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività delle sostanze.

Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso o di volume.

Tali indicazioni vanno integrate:

per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare, se del caso dopo ricostituzione; per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;

per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascun principio attivo per unità di misura.

3.2 I principi attivi allo stato di composti o di derivati sono designati quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario ed importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.

3.3 Nel caso di medicinali contenenti un principio attivo che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato, la quantità di un principio attivo formato da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso del principio attivo presente nella molecola. Tutti i medicinali successivamente autorizzati devono contenere la medesima indicazione quantitativa per lo stesso principio attivo.

Sviluppo dei medicinali.

4. Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente e per quanto riguarda la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. Descrizione del metodo di preparazione.

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettera *d*), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;

in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;

la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore;

l'indicazione degli stadi della fabbricazione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di svolgere prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;

studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto;

nel caso di prodotti sterili, il processo di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzate.

C. Controllo delle materie prime.

1. Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti della specialità nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati al paragrafo *A*, punto 1.

Nel caso di:

un principio attivo che non è descritto nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale né in quella di un altro Stato membro, oppure

un principio attivo descritto nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o nella farmacopea di un altro Stato membro fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea in questione, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato, fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida siano sottoposti direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non

procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informare il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettere *i*) ed *l*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, comprendendo i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per i principi attivi, in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1.1 Materie prime iscritte nelle farmacopee.

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti il Ministro della sanità può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul territorio nazionale, il rispetto della Farmacopea ufficiale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'art. 4, comma 1, lettera *i*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di uno degli altri Stati membri sia stata preparata con un metodo che può lasciare impurità non controllate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità devono essere segnalate con l'indicazione del limite massimo ammissibile e deve essere descritto un metodo adeguato di ricerca.

Le sostanze coloranti debbono soddisfare i requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.

Qualora la specificazione di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale di altro Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della sanità può esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Il Ministero della sanità informa la Commissione o le autorità competenti degli altri Stati membri della insufficiente specificazione della monografia in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte e ne dà comunicazione al Ministero della sanità.

Qualora una materia prima non sia descritta né in Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un Paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione.

1.2. Materie prime non iscritte in una farmacopea.

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;

b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata da un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;

c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;

d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla qualità della specialità o perturbare i risultati analitici;

e) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principi costituenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;

f) qualora vengano utilizzate sostanze di origine animale o umana, vanno descritti i metodi utilizzati per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni;

g) devono essere indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo massimo di conservazione prima di procedere ad una nuova analisi.

1.3 Caratteri fisico-chimici in grado di modificare la biodisponibilità.

Le seguenti informazioni, riguardanti principi attivi iscritti o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale per principi attivi, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale: forma cristallina e coefficienti di solubilità;

dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione;

stato di solvatazione;

coefficienti di separazione olio/acqua.

I primi tre dati non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengono materiali sorgente quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche, l'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.

La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la corrispondenza tra lotti del prodotto finito.

2.1 In caso di utilizzazione di banche di cellule occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per materie prime quali semenza, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, materiali sorgente dai quali sono stati derivati.

Se la presenza accidentale di agenti potenzialmente patogeni è inevitabile, le materie prime possono essere utilizzate soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione va convalidata.

C-bis - Provvedimenti specifici a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale.

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alla linea-guida e suoi aggiornamenti relativa alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicata dalla Commissione europea nel volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea».

D. Controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione.

Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere i) ed l) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità della specialità alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutti i principi attivi (o dei costituenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per i principi attivi).

Ciò vale anche nel caso in cui i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto se il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di preparazione.

E. Controlli del prodotto finito.

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, la partita di un medicinale finito è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni partita di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere i) ed l) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

Se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, della Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della Farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

1.1 Caratteri generali del prodotto finito.

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogni qualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le norme ed i limiti di tolleranza.

Le condizioni degli esperimenti, le strutture e le apparecchiature impiegate nonché le norme sono descritte con precisione qualora non figurino nella Farmacopea europea o in quella nazionale o in quella degli altri Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette Farmacopee.

Le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione del principio attivo o dei principi attivi; queste analisi sono effettuate anche nel caso di somministrazione per altra via, se il Ministero della sanità lo ritiene necessario.

1.2 Identificazione e dosaggio del principio attivo o dei principi attivi.

L'identificazione e il dosaggio del principio attivo o dei principi attivi devono essere eseguiti su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Salva debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di principio attivo nel prodotto finito non possono superare il $\pm 5\%$ al momento della fabbricazione.

In base alle prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare i limiti di tolleranza massima in tenore di principio attivo nel prodotto finito, per tutto il periodo di validità proposto.

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di far verificare la conformità alla formula delle specialità poste in commercio.

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vivo o in vitro. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di tolleranza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essere effettuata in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

Qualora dalle indicazioni fornite al paragrafo *B* risulti un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione della specialità, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3 Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente.

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco allegato alla direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; è obbligatoria una prova limite superiore e inferiore per l'eccipiente qualora quest'ultimo sia suscettibile di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4 Prove di innocuità.

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione per l'immissione sul mercato, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

F. Prove di stabilità.

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *f*) ed *i*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte per la scadenza della validità.

Nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i relativi dati di stabilità.

In caso di flaconi multidosi è necessario fornire dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del flacone in seguito al prelievo della prima dose.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione e di prova.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della durata di validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre specificare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione alla scadenza del periodo di validità.

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

Parte 3

Prove di innocuità e di studio dei residui.

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera l) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nella direttiva 87/18/CEE e nel *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120*.

A. Prove di innocuità.

Capitolo I

1. Introduzione.

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

- 1) la potenziale tossicità del medicinale e tutti gli effetti dannosi o indesiderabili che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste per gli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;
- 2) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, per esempio, durante la somministrazione del prodotto dell'animale;
- 4) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A tale scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano fornite informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

Nel caso in cui i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, è necessario analizzare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come un principio attivo.

2. Farmacologia.

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi dovrebbero essere trattati nella parte 4.

Essi servono però anche a capire i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione nella valutazione dell'innocuità del prodotto.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e dalle informazioni riguardanti le prove cliniche sull'animale di destinazione.

3. Tossicità.

3.1 Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a conoscere:

i possibili effetti di un iperdosaggio nelle specie di destinazione;

i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;

le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Tali prove normalmente devono essere eseguite su due o più specie di mammiferi, una delle quali può essere sostituita, all'occorrenza, da una delle specie animali a cui è destinato il medicinale. In genere devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per le specie di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzazione al medicinale, per esempio tramite inalazione o contatto dermico, è necessario studiare le vie di esposizione.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; saranno pertanto accettati gli studi svolti in conformità di tali nuove procedure, a condizione che siano adeguatamente convalidate, nonché gli studi svolti secondo orientamenti stabiliti e riconosciuti a livello internazionale.

3.2 Tossicità per somministrazioni ripetute.

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o patologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire le condizioni della comparsa di tali alterazioni in funzione della posologia.

Nel caso di sostanze o medicinali da somministrare esclusivamente ad animali che non servono a produrre alimenti destinati all'uomo, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio, prova che può essere sostenuta da uno studio sugli animali ai quali verrà somministrato il medicinale. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova dovrebbero essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte; lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, le sperimentazioni devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di cui una non roditrice. Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame va somministrata per via orale e la durata della prova non deve essere inferiore a 90 giorni. Lo sperimentatore deve inoltre

giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi dati istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo il caso in cui l'esame della tossicità abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

3.3 Tolleranza nelle specie di destinazione.

Dovrebbero essere indicati in dettaglio tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capitolo 1, punto B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Dovrebbero inoltre essere indicate tutte le alterazioni funzionali non previste.

3.4 Tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità.

3.4.1 Esame della funzione riproduttiva.

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.

In caso di sostanze o medicinali per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato su due generazioni e su almeno una specie, generalmente roditrice. La sostanza o il prodotto in esame devono essere somministrati ai maschi e alle femmine a partire da un certo tempo prima dell'accoppiamento fino allo svezzamento della generazione F2. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose; la dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti sulla funzione riproduttiva deve essere effettuata in base all'analisi della fertilità, della gravidanza e del comportamento della madre, all'esame dell'allattamento, dell'accrescimento e dello sviluppo della generazione F1 dal concepimento alla maturità nonché dall'analisi dello sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

3.4.2 Esame della tossicità embrio-fetale compresi gli effetti teratogenici.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, tali studi sono obbligatori e devono essere condotti su almeno due specie di mammiferi, di regola roditore e coniglio. Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere. La prova sui roditori può essere combinata con l'esame della funzione riproduttiva.

Nel caso di sostanze o medicinali non destinati ad animali da produzione alimentare tale esame è richiesto su almeno una specie, che può essere quella di destinazione, se la specialità è destinata ad animali suscettibili di essere utilizzati a scopo di riproduzione.

3.5 Potere mutageno.

Lo studio del potere mutageno serve a rilevare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule.

Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza ad uso veterinario.

Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.6 Potere cancerogeno.

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rilevare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali:

per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni;

per le sostanze che durante le prove del potere mutageno abbiano dato risultati indicanti la possibilità di effetti cancerogeni;

per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico abbiano provocato manifestazioni sospette.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.7 Deroghe.

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiare l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazione ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:

nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale;

il medicinale possa passare nei prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato (preparati intramammary).

4. Altri requisiti.

4.1 Immunotossicità.

Qualora tra gli effetti osservati nel corso delle prove per somministrazioni ripetute su animali figurino alterazioni specifiche del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici, può essere necessario svolgere studi supplementari circa gli effetti del prodotto sul sistema immunitario.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2 Proprietà microbiologiche dei residui.

4.2.1 Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo.

Il pericolo microbiologico rappresentato dai residui di composti antimicrobici per la flora intestinale degli essere umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2 Eventuali effetti sui microorganismi utilizzati nella trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

In taluni casi possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di appurare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

4.3 Osservazioni sugli esseri umani.

È necessario indicare se i costituenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione su tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati sperimentali rilevati in documenti bibliografici; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne dovrebbero indicare i motivi.

5. *Ecotossicità.*

5.1 Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

5.2 La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione alla commercializzazione di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'art. 4, comma 1, lettera *l*), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*.

5.3 Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio terapia collettiva o terapia individuale);

del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti;

dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

5.4 Nella seconda fase, tenendo conto del grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisicochimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva, si dovrà decidere se è necessario svolgere ulteriori studi specifici circa gli effetti del prodotto su particolari ecosistemi.

5.5 Eventualmente può rilevarsi necessario effettuare ulteriori studi, quali:

presenza e comportamento nel suolo;

presenza e comportamento nell'acqua e nell'atmosfera;

effetti sugli organismi acquatici;

effetti su altri organismi a cui il prodotto non è destinato.

Tali studi vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632/CEE della Commissione, o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti.

Come ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve comprendere:

a) un'introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;

b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:

denominazione internazionale non brevettata (INN);

denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);

numero del Chemical Abstracts Service (CAS);

classificazione terapeutica e farmacologica;

sinonimi e abbreviazioni;

formula di struttura;

formula bruta;

peso molecolare;

grado d'impurità;

composizione qualitativa e quantitativa delle impurità;

descrizione delle proprietà fisiche;

punto di fusione;

punto di ebollizione;

pressione di vapore;

solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura;

densità;

spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;

- c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF);
- d) tutti i risultati, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico;
- e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e in quello di destinazione, sui suoi eventuali effetti secondari, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;
- g) una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio dei residui presenti nei prodotti alimentari e la valutazione dei pericoli che essi rappresentano per l'uomo. Tale discussione deve essere seguita da proposte intese ad assicurare che ogni rischio per l'uomo venga eliminato mediante l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale; a titolo di esempio: dose senza effetto sull'animale, margine di sicurezza, dose giornaliera accettabile (DGA);
- h) una discussione approfondita sui pericoli a cui si espongono le persone che preparano il medicinale o che lo somministrano all'animale, seguita da proposte di misure atte a ridurre tali rischi;
- i) una discussione completa sui rischi ambientali connessi con l'impiego del medicinale veterinario alle condizioni suggerite, seguita da proposte intese a ridurre tali rischi;
- j) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto, corredati di consigli relativi agli effetti collaterali ed alle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;
- k) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati delle prove d'innocuità e con indicazioni bibliografiche esatte.

B. Studio dei residui.

Capitolo I

Esecuzione delle prove.

1. Introduzione.

Ai fini della presente direttiva, per «residui» si intendono tutti i principi attivi o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati nonché di determinare, eventualmente, in quali condizioni ed in quale misura i residui compaiono; inoltre quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere un pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni normali di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

- 1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti dell'animale trattato o nei prodotti alimentari da esso ottenuti e la durata di tale presenza;
- 2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari;
- 3) la possibilità di usare sistematicamente metodi analitici adeguati e facili da impiegare per controllare che i tempi di attesa siano rispettati.

2. Metabolismo e cinetica dei residui.

2.1 Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione).

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o un preparato bioequivalente, deve essere amministrato all'animale di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, è necessario specificare il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se è dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, si possono eliminare gli altri studi dei residui.

È necessario specificare la distribuzione del prodotto nell'animale di destinazione tenendo conto dell'eventuale legame delle proteine plasmatiche, del passaggio nel latte e nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dell'animale di destinazione e si devono identificare e caratterizzare i principali metaboliti.

2.2 Deplezione dei residui.

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

A periodi variabili, dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. Metodi di analisi sistematica per la rilevazione dei residui.

È indispensabile proporre procedure di analisi applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di rivelare con certezza concentrazioni di residui superiori ai limiti consentiti dalla legge.

Il metodo di analisi proposto deve essere descritto in dettaglio, deve essere convalidato e deve poter essere utilizzato in condizioni normali di monitoraggio sistematico dei residui.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

specificità;

accuratezza, compresa la sensibilità;

precisione;

limite di rilevazione;

limite di quantità;

fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio;

possibilità di interferenza.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti.

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio dei residui deve comprendere:

a) una introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;

b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:

composizione;

purezza;

identificazione della partita;

relazione con il prodotto finale;

attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta;

posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta;

c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate;

d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i risultati potranno essere corredati di illustrazioni;

e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;

f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte circa i limiti massimi dei residui della sostanza attiva contenuta nel prodotto, specificando il residuo marcante ed i tessuti di destinazione, nonché proposte relative ai tempi di attesa necessari ad assicurare che nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati non vi siano residui che possano costituire un pericolo per la salute dei consumatori;

g) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati dello studio dei residui e con indicazioni bibliografiche esatte.

Parte 4

Prove precliniche e cliniche.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma dell'art. 4, comma 1, lettera l), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I, II, III.

Capitolo I

Requisiti preclinici.

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

A. Farmacologia.

A.1 Farmacodinamica.

Tale studio deve essere condotto in due direzioni distinte:

in primo luogo, si devono descrivere adeguatamente il meccanismo di azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc.) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

in secondo luogo, si deve dare una valutazione farmacologica globale del principio attivo tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno considerare le funzioni principali.

Si deve indicare l'effetto che la via di somministrazione, la composizione, ecc. hanno sull'attività farmacologica del principio attivo.

Tale sperimentazione deve tanto più approfondire quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico e/o farmacocinetico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2 Farmacocinetica.

Nel caso di un nuovo principio attivo, le informazioni farmacocinetiche fondamentali sono in generale di grande utilità dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica si divide in due settori principali, in base agli obiettivi perseguiti:

i) farmacocinetica descrittiva mirante alla valutazione di parametri fondamentali, quali incidenza corporea, volume (o volumi) di distribuzione, tempo di permanenza medio, ecc.;

ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici e tossici.

Gli studi farmacocinetici sulle specie di destinazione sono generalmente necessari al fine di garantire la massima efficacia e la massima sicurezza dei farmaci da usare ed in particolare sono di estrema utilità al clinico per stabilire la posologia (via e sito di somministrazione, dose, intervallo fra le dosi, numero di somministrazioni, ecc.) e per adeguarla a vari tipi di popolazione in funzione di determinate variabili (età, malattia, ecc.).

Tali studi possono essere più efficienti delle consuete prove di titolazione della dose ed in generale forniscono maggiori informazioni rispetto a queste ultime.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione dei principi attivi sotto forma di associazione fissa non altera le proprietà farmacocinetiche.

A.2.1. Biodisponibilità/Bioequivalenza.

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

in caso di confronto di un prodotto di nuova composizione con una specialità esistente;

in caso di confronto di un nuovo metodo o via di somministrazione con uno già stabilito;

in tutti i casi di cui all'art. 4, comma 1, lettera l), punto 1, 2 e 3, del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*.

B. Tolleranza nelle specie di destinazione.

Tali studi, che devono essere effettuati su tutte le specie a cui il medicinale è destinato, consistono in prove di tolleranza locale e generale intese a stabilire la dose tollerata, con adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici di intolleranza utilizzando la via o le vie raccomandate, sempre che possano essere stabiliti aumentando la dose terapeutica e/o la durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere tutte le informazioni circa gli effetti farmacologici attesi e gli

effetti collaterali previsti; nel valutare questi ultimi è necessario tenere conto dell'elevato valore degli animali utilizzati.

Il medicinale deve essere somministrato almeno per la via di somministrazione raccomandata.

C. Resistenza.

In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive e di infestazioni parassitarie degli animali, occorre fornire i dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.

Capitolo II

Requisiti clinici.

1. Principi generali.

Le prove cliniche servono a mettere in evidenza o a verificare l'effetto terapeutico del medicinale veterinario somministrato alle dosi raccomandate, al fine di precisarne le indicazioni e le controindicazioni per specie, età, razza e sesso, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove controllate). È opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un «placebo» quanto con l'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale autorizzato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri clinici convenzionali. Dovranno essere impiegati e giustificati adeguati metodi statistici.

In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile si dovrà tener conto in modo particolare:

della resa della produzione animale;

della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);

del rendimento nutritivo e della crescita dell'animale;

dello stato di salute generale dell'animale.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni reali.

Qualora, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico in quanto:

a) i casi per i quali è indicato il medicinale in questione sono tanto rari che sarebbe illogico obbligare il richiedente a fornire tutte le informazioni;

b) lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di dare tutte le informazioni,

l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata soltanto alle seguenti condizioni:

a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione veterinaria e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;

b) il foglietto illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni debbono richiamare l'attenzione del veterinario curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, le informazioni disponibili sul medicinale sono ancora incomplete.

2. Esecuzione delle prove.

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni dell'articolo 27 del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, riguardanti l'etichettatura dei medicinali veterinari si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

Capitolo III

Informazioni e documenti.

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo sull'efficacia deve contenere un'introduzione in cui si definisce l'argomento e deve riportare i necessari riferimenti bibliografici.

Le informazioni sulle prove precliniche e cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva. È necessario riportare tutte le ricerche e tutte le prove, siano esse favorevoli o sfavorevoli al richiedente.

1. Risultati delle osservazioni precliniche.

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;

b) delle prove attestanti i meccanismi farmacologici che stanno alla base dell'effetto terapeutico;

c) delle prove attestanti i principali processi farmacocinetici.

È necessario descrivere in dettaglio gli eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove.

Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:

a) un sommario;

b) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;

c) la valutazione statistica dei risultati, quando è necessario;

d) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

In caso di omissione totale o parziale di tali dati, è necessario indicarne il motivo.

2.1 Risultati delle osservazioni cliniche.

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:

a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;

b) luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;

c) informazioni sul protocollo di prova, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la qualità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;

e) anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;

f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;

g) sintomi, e gravità della malattia, se possibile secondo criteri usuali;

h) l'indicazione esatta della specialità usata nella prova clinica;

i) posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese nel momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);

j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

k) tutte le precisazioni sui medicinali diverse da quelle in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle intenzioni rilevate;

l) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la massima in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non è sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;

m) tutte le informazioni relative agli effetti imprevisti constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa effetto;

n) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);

o) incidenza sulla qualità dei prodotti alimentari ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;

p) conclusione su ciascun caso individuale o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.

L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui ai punti da *a)* a *n)* deve essere giustificata.

Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del prodotto.

2.2 Sommario e conclusioni.

Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare, quanto segue:

a) il numero di controlli, il numero di animali trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;

b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;

c) per gli animali di controllo precisare se:

non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

hanno ricevuto un «placebo»;

hanno ricevuto un altro medicinale autorizzato ad effetto noto;

hanno ricevuto il principio attivo in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;

d) la frequenza degli effetti collaterali constatati;

e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella riproduzione e nella qualità dei prodotti alimentari);

f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa della loro età, della loro condizione di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;

g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sull'innocuità alle condizioni di impiego proposte, sull'efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri

medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle dei suoi principi attivi somministrati separatamente.

3. *Relazione conclusiva.*

La relazione conclusiva deve essere redatta da esperti e deve contenere una completa analisi critica delle informazioni precliniche e cliniche, tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, nonché un riassunto dettagliato dei risultati delle prove e delle sperimentazioni presentate, insieme con indicazioni bibliografiche esatte.

TITOLO II

Requisiti dei medicinali veterinari ad azione immunologica.

Fatti salvi i requisiti specifici definiti dalla legislazione comunitaria per quanto riguarda il controllo e l'eradicazione di malattie animali, i seguenti requisiti saranno applicati ai prodotti medicinali veterinari immunologici.

Parte 5

Sommario del fascicolo.

A. Dati amministrativi.

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome dei principi attivi, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti (fabbricante del prodotto finito e fabbricante/fabbricanti del principio attivo/dei principi attivi), le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegati copie di un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 7 del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119* (unitamente ad una breve descrizione del luogo di produzione). Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare l'elenco dei Paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 1, lettera *m*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei Paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. Sommario delle caratteristiche del prodotto.

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 3, lettera *m*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o fac-simili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, se richiesto.

C. Relazioni di esperti.

In conformità dell'art. 4, commi 7 e 8, del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, su tutti gli aspetti della documentazione è necessario presentare relazioni di esperti.

Ciascuna di tali relazioni consiste in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione.

L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il riassunto devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

Parte 6

Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari ad azione immunologica.

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i provvedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti.

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'art. 4, comma 1, lettera c) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Composizione qualitativa.

1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti della specialità s'intende la designazione o la descrizione:

del principio o dei principi attivi;

dei costituenti dei coadiuvanti;

dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli

aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.; dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti della specialità bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 4, comma 1, lettera c) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*:

per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dell'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta;

per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

per le sostanze coloranti, la designazione medicante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

Composizione quantitativa.

3. Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto proteico specifico, il peso, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume e per quanto riguarda il coadiuvante e i costituenti dell'eccipiente, il peso ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste al seguente paragrafo B.

Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.

Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

4. Sviluppo dei medicinali.

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore e deve essere dimostrata l'efficacia di ciascun sistema di conservazione.

B. Descrizione del metodo di preparazione del prodotto finito.

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione sul mercato ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettera d) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbica;

in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;

menzione delle sostanze che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;

informazioni sulla miscela, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate;

indicazione degli stadi della produzione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove in corso di fabbricazione.

C. Produzione e controllo delle materie prime.

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione del principio attivo sono considerati come un singolo materiale di partenza.

Nel caso di:

un principio attivo che non è descritto nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro,

oppure

un principio attivo descritto nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato,

fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettere *i*) ed *e*) del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, comprendono i risultati delle prove in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati e devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. *Materie prime iscritte nelle farmacopee.*

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti, il Ministro della sanità può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul territorio nazionale, il rispetto della Farmacopea ufficiale.

Le conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'art. 4, comma 1, lettera *i*) del *decreto*

legislativo 27 gennaio 1992, n. 119. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora una sostanza non sia descritta né nella Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla farmacopea di un Paese terzo; in questo caso si deve presentare la monografia corredata, eventualmente, della traduzione di cui il richiedente sarà responsabile.

Le sostanze debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea a cui si fa riferimento, occorre attestare che le materie prime soddisfano ai requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specificazione o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della sanità può esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella Farmacopea europea, né in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un Paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione. Per i principi attivi, è necessario fornire la dimostrazione che la monografia è atta a controllarne la qualità.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea.

2.1 Materie prime di origine biologica.

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su banche di cellule prestabilite. Per i sieri va indicato lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

L'origine e l'anamnesi delle materie prime deve essere descritta e documentata. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica è necessario fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei geni di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome, origine e funzione del replicone, del promotore, dell'intensificatore e degli altri elementi regolatori), il controllo del frammento di DNA o di RNA effettivamente inserito, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasduzione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero della copia e la stabilità genetica.

Per semenze, banche di cellule e sieri destinati alla produzione di sieri immunizzanti è necessario effettuare prove per accertarsi della loro identità e della presenza di agenti avventizi.

Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione si devono fornire le seguenti informazioni:

dati circa l'origine delle sostanze;

dati sui metodi di lavorazione, di purificazione e d'inattivazione nonché informazioni relative alla convalida di tali procedimenti ed ai metodi di controllo in fase di fabbricazione;

particolari circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti avventizi si rivela certa o probabile le sostanze devono essere scartate e possono essere utilizzate soltanto in circostanze del tutto eccezionali, qualora la lavorazione successiva garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti; l'eliminazione e/o l'inattivazione vanno dimostrate.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.

Nel caso di vaccini vivi è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

Se necessario, devono essere forniti i campioni della materia prima di origine biologica e dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2 Materie prime di origine non biologica.

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:

la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo A, punto 2, integrata con sinonimi commerciali o scientifici;

la descrizione della materia prima redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea;

la funzione della materia prima;

i metodi di identificazione;

la purezza deve essere descritta in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici; è richiesta una breve descrizione delle prove svolte per stabilire la purezza di ciascun lotto della sostanza;

le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

C-bis - Provvedimenti specifici a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale.

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alla linea-guida e suoi aggiornamenti relativa alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicata dalla Commissione europea nel volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea».

D. Controlli durante la fabbricazione.

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i*) ed *l*), del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi allo scopo di accertare la regolarità dei processi di fabbricazione del prodotto finito.

2. Per i vaccini inattivati o detossificati, le prove d'inattivazione e di detossificazione vanno effettuate per ogni serie prodotta subito dopo il processo di inattivazione o di detossificazione.

E. Controlli del prodotto finito.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i*) ed *l*), del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni parte di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

1. *Caratteri generali del prodotto finito.*

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito, anche se sono stati effettuati nel corso della fabbricazione.

Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche, chimiche o microbiologiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

2. *Identificazione e dosaggio del principio attivo e dei principi attivi.*

Per tutte le prove, i procedimenti di analisi del prodotto finito vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli senza difficoltà.

Il dosaggio dell'attività biologica del principio attivo o dei principi attivi deve essere eseguito su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Se necessario, deve essere svolta una prova specifica di identificazione.

In alcuni casi eccezionali nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in una fase intermedia della fabbricazione, il più vicino possibile al termine di tale processo. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare che il medicinale veterinario ad azione immunologica posto in commercio sia conforme alla sua formula.

3. Identificazione e dosaggio dei coadiuvanti.

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura del coadiuvante e dei suoi costituenti.

4. Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente.

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano permessi ai sensi della direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

5. Prove di innocuità.

Indipendentemente dai risultati delle prove presentate conformemente alla parte 7 del presente allegato, sono richieste informazioni circa le prove di innocuità, che di preferenza consisteranno in studi di sovradosaggio effettuati su almeno una delle specie di destinazione più sensibili e per la via di somministrazione che presenta il maggior rischio tra quelle raccomandate.

6. Prova della sterilità e della purezza.

Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti avventizi o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di preparazione.

7. Inattivazione.

Se del caso, la prova di inattivazione deve essere svolta sul prodotto nel suo contenitore finale.

8. Umidità residua.

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni partita di prodotto liofilizzato.

9. Omogeneità dei lotti.

Al fine di garantire che l'efficacia del prodotto sia la stessa per tutti i lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, sono obbligatorie su ogni partita di prodotto finale prove di efficacia con l'impiego di metodi in vivo o in vitro comportanti, se possibile, opportuni materiali di riferimento, con adeguati limiti di tolleranza; in taluni casi eccezionali, le prove di efficacia possono essere effettuate in una fase intermedia, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

F. Prove di stabilità.

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *f*) ed *l*), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità; tali prove, che sono obbligatoriamente in tempo reale, devono essere effettuate su un numero di lotti

sufficiente in base al processo di produzione descritto e sui prodotti inseriti nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate.

In caso di prodotti da somministrare nel cibo, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelatura effettuata conformemente alle istruzioni.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i dati che giustificano tale periodo.

Parte 7

Prove di sicurezza.

A. Introduzione.

1. Le prove di sicurezza servono a mettere in evidenza i rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale sugli animali alle condizioni proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto.

Qualora i medicinali veterinari ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, suscettibili in particolare di essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.

2. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera e), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni del paragrafo B seguente.

3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nella direttiva 87/18/CEE e nel decreto del Presidente della Repubblica 27 gennaio 1992, n. 120.

B. Requisiti generali.

1. *Sicurezza della somministrazione di una dose unica.*

Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se del caso, si deve procedere ad esami *post mortem* macroscopici del sito d'iniezione. È necessario registrare altri dati obiettivi, quale la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire dalla data di somministrazione.

2. *Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva.*

È necessario somministrare una dose eccessiva del medicinale per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali appartenenti alle categorie più sensibili delle specie di destinazione. È

necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistematiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali è di almeno 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose.

La prova della somministrazione ripetuta di una dose può essere necessaria per evidenziare gli effetti negativi consecutivi a tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione, mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali.

Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

4. Esame della funzione riproduttiva.

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi atti a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il prodotto rappresenti un pericolo. In tal caso va esaminata la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per ciascuna delle vie di somministrazione raccomandate; dovranno inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Tali prove possono far parte degli studi di sicurezza descritti al precedente punto 1.

5. Esame delle funzioni immunologiche.

Qualora il medicinale veterinario ad azione immunologica sia suscettibile d'influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi.

6.1 Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino.

La trasmissione dell'agente immunologico degli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente ricettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2 Diffusione all'interno dell'animale vaccinato.

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezione nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Tali prove sono obbligatorie nel caso di vaccini vivi per zoonosi radicate in animali da cui si ricavano prodotti alimentari.

6.3 Tendenza alla virulenza del vaccini attenuati.

Tale proprietà deve essere analizzata con materiale proveniente dal passaggio meno attenuato tra la semenza di partenza e il prodotto finale. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando, tra

le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati almeno cinque passaggi consecutivi in animali appartenenti alle specie di destinazione. Se ciò non fosse tecnicamente possibile, a causa dell'incapacità degli organismi di riprodursi in modo adeguato, si deve realizzare il maggior numero possibile di passaggi nelle specie di destinazione. Eventualmente si può effettuare la propagazione in vitro dell'organismo fra i vari passaggi in vivo. I passaggi devono essere compiuti usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza.

6.4 Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino.

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotropismo).

6.5 Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici.

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riordinamento genomico con agenti immunologici presenti sul posto o con altri.

7. Studio dei residui.

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora per produrre il farmaco siano stati impiegati coadiuvanti e/o conservanti, è necessario considerare l'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari e, se del caso, studiarne gli effetti. Inoltre, nel caso di vaccini vivi per zoonosi, può essere richiesta la determinazione dei residui nella zona dell'iniezione, oltre alle prove esposte al precedente punto 6.2.

Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà giustificata in base ai risultati dello studio dei residui.

8. Interazioni.

È necessario indicare tutte le interazioni note con altri prodotti.

D. Studi in campo.

Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da studi in campo.

E. Ecotossicità.

Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari ad azione immunologica serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione sul mercato di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'art. 4, comma 1, lettera l), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale);

del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti;

dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

Se i risultati della prima fase indicano la possibilità di esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase per valutare l'eventuale ecotossicità del farmaco, tenendo conto del grado e della durata di esposizione e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

Tali studi supplementari vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632/CEE o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario immunologico e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

Parte 8

Prove di efficacia.

A. Introduzione.

1. Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.

2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione alla commercializzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera l), del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

3. Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

4. Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

5. Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni dell'art. 27 del *decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119*, si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

B. Requisiti generali.

1. La scelta degli agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali non trattati.

In generale, tali prove devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni reali, in particolare con animali testimoni non trattati.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il richiedente deve dimostrare la validità di tutti i metodi impiegati e presentare i risultati nel modo più preciso.

È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie di destinazione per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate a secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino. Tutte le affermazioni riguardanti l'inizio e la durata dell'immunità devono essere comprovate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del farmaco o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il minimo titolo o l'efficacia minima ai fini dichiarati nella domanda.
7. I campioni da usare per le prove di efficacia devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.

C. Prove di laboratorio.

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale di destinazione alle condizioni d'impiego raccomandate. Per quanto possibile, le condizioni in cui viene effettuata la prova di «challenge» devono simulare la situazione

infettiva naturale, ad esempio per quanto riguarda la quantità di organismo «challenge» e la loro via di somministrazione.

2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

D. Sperimentazioni in campo.

1. Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da sperimentazioni in campo.

2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

Parte 9

Informazioni e documenti riguardanti le prove di sicurezza e di efficacia dei medicinali veterinari ad azione immunologica.

A. Introduzione.

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 7 e 8, nonché un sommario e citazioni bibliografiche. L'eventuale omissione di prove o sperimentazioni prescritte nelle parti 7 e 8 deve essere dichiarata e giustificata.

B. Studi di laboratorio.

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

1) un sommario;

2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;

3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali, della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati;

4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

5) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione data dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, fotomicrografie, ecc.;

6) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali osservati;

7) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;

9) insorgenza e decorso di tutte le malattie intercorrenti;

10) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;

11) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

C. Studi in campo.

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio obiettivo.

Esse comprendono:

1) un sommario;

2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;

3) luogo e data della somministrazione, nome e indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;

4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;

5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;

8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;

9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto, devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

10) l'incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);

11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali osservati;

13) insorgenza e decorso di tutte le malattie intercorrenti;

14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;

15) discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

D. Conclusioni generali.

È necessario esporre le conclusioni generali su tutti i risultati delle prove e delle sperimentazioni svolte in conformità delle disposizioni contenute nelle parti 7 e 8. Tali conclusioni devono contenere una discussione obiettiva dei risultati ottenuti e devono condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.

E. Riferimenti bibliografici.

Devono essere elencate in dettaglio tutte le indicazioni bibliografiche citate nel sommario di cui al paragrafo A.

Allegato II

(articolo 23, comma 1)

I. SCHEDA DI SEGNALAZIONE ALLE AUTORITÀ COMPETENTI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

DATI IDENTIFICATIVI DELL'AUTORE DELLA SEGNALAZIONE (*)

- Nome e cognome _____
- Indirizzo _____
- Telefono _____
- Qualifica/occupazione (veterinario, farmacista, proprietario dell'animale) _____

DATI RELATIVI ALL'ANIMALE/I TRATTATO/I (*)

- Numero degli animali trattati _____
- Numero degli animali con segni clinici _____
- Dati identificativi degli animali con segni clinici: _____
 - specie _____
 - razza _____
 - sesso _____
 - età (in giorni, settimane, mesi, anni) _____
 - peso (in kg) _____

- stato fisiologico (gravidanza, allattamento, accrescimento) _____

DATI RELATIVI AL PRODOTTO MEDICINALE SOSPETTO (*)

- Nome del prodotto/nome commerciale _____

- Nome scientifico approvato/principio attivo _____

- ATCvet Codice (Gruppo Terapeutico) _____

- Forma farmaceutica _____

- Numero del lotto _____

- Data di scadenza del lotto (se rilevante) _____

- Dati riguardante la conservazione (se rilevante) _____

Dati relativi al trattamento

Dati identificativi della persona che ha effettuato il trattamento:

- nome e cognome _____

- indirizzo _____

- telefono _____

- qualifica/occupazione (veterinario, proprietario dell'animale) _____

- Motivo del trattamento (diagnosi) _____

- Posologia e frequenza del trattamento _____

- Via di somministrazione del farmaco _____

- Data di inizio del trattamento _____

- Data di fine trattamento e/o durata del trattamento _____

- Tempo intercorso tra la somministrazione del prodotto e l'insorgenza della reazione

- Provvedimenti adottati in seguito alla reazione (es. sospensione del trattamento, riduzione della dose) _____

Precedenti reazioni al prodotto

- Dati riguardanti gli animali trattati _____

- Descrizione della reazione _____

- Provvedimenti adottati in seguito alla reazione (es. sospensione del trattamento, riduzione della dose, eventuali trattamenti effettuati) _____

ALTRI PRODOTTI USATI CONTEMPORANEAMENTE

Per ogni prodotto impiegato indicare:

- Nome del prodotto/nome commerciale

- Nome scientifico approvato/principio attivo

- ATCvet Codice (Gruppo Terapeutico)

- Forma farmaceutica

- Numero del lotto

- Data di scadenza del lotto (se rilevante)

- Dati riguardante la conservazione (se rilevante)

Dati relativi al trattamento con altri prodotti usati contemporaneamente

- Dati identificativi della persona che ha effettuato il trattamento (nome, cognome, qualifica/occupazione)

- Motivo del trattamento (diagnosi)

- Posologia e frequenza del trattamento

- Via di somministrazione del farmaco

- Data di inizio del trattamento

- Data di fine trattamento e/o durata del trattamento

- Altre informazioni rilevanti

DATI RELATIVI ALLA REAZIONE (*)

- Descrizione della reazione (descrizione della sequenza degli eventi, segni clinici e altre rilevanti osservazioni)

- Data di inizio della reazione

- Data di cessazione della reazione e/o durata

- Trattamento della reazione

- Numero degli animali che mostrano segni clinici

- Numero degli animali morti _____

- Informazioni relative alla reazione in seguito alla sospensione del trattamento

- Informazioni, se disponibili, relative a:

- numero degli animali trattati con sequele _____

- numero di animali trattati ricoverati _____

Indagini predisposte o effettuate ed eventuali esiti di cui si è già a disposizione

- Esami post-mortem

- Esami di laboratorio

- Esami a cui è stato sottoposto il prodotto medicinale

- Indagini effettuate dalla ditta titolare di AIC

ALTRE EVENTUALI INFORMAZIONI

VALUTAZIONE DELLA CAUSALITÀ

(da compilare a cura del titolare dell'AIC o dei Centri regionali di farmacovigilanza)

Valutazione secondo il sistema ABON

- 1. Categoria A - _____ probabile
- 2. Categoria B - _____ possibile
- 3. Categoria O - _____ non classificabile
- 4. Categoria N - _____ improbabile

Commenti e conclusioni -

DATI RELATIVI ALLE REAZIONI AVVERSE NELL'UOMO CAUSATE DAL MEDICINALE VETERINARIO

IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE *(in accordo con la legislazione nazionale)*

- nome e cognome _____

- indirizzo _____

- telefono _____

- Sesso (*) _____ età (*) _____

- Occupazione *(se rilevante ai fini dell'esposizione al prodotto)* (*) _____

- Dati del prodotto usato (*) _____

- Data della reazione (*) _____

- Descrizione della reazione (*)

- Tipo di esposizione *(es. inalazione, iniezione, ingestione etc.)* (*) _____

- Provvedimenti a seguito della reazione *(es. ricovero, durata del ricovero, specifici trattamenti richiesti etc.)*

(*) _____

(*) N.B. I campi contrassegnati dagli asterischi devono essere compilati **obbligatoriamente**.

II. SCHEDA DI SEGNALAZIONE ALLE AUTORITÀ COMPETENTI DI SOSPETTA DIMINUZIONE DI EFFICACIA

DATI IDENTIFICATIVI DELL'AUTORE DELLA SEGNALAZIONE (*)

- Nome e cognome _____
- Indirizzo _____
- Telefono _____
- Qualifica/occupazione (veterinario, farmacista, proprietario dell'animale) _____

DATI RELATIVI ALL'ANIMALE/I TRATTATO/I (*)

- Numero degli animali trattati _____
- Numero degli animali in cui si è rilevata la sospetta diminuzione di efficacia _____
- dati identificativi degli animali in cui si è rilevata la sospetta diminuzione di efficacia
 - specie _____
 - razza _____
 - sesso _____
 - età (in giorni, settimane, mesi, anni) _____
 - peso (in kg) _____
 - stato fisiologico (gravidanza, allattamento, accrescimento) _____

DATI RELATIVI AL PRODOTTO MEDICINALE SOSPETTO (*)

- Nome del prodotto/nome commerciale _____
- Nome scientifico approvato/principio attivo _____
- ATCvet Codice (Gruppo Terapeutico) _____
- Forma farmaceutica _____
- Numero del lotto _____
- Data di scadenza del lotto (se rilevante) _____
- Dati riguardante la conservazione (se rilevante) _____

Dati relativi al trattamento

- Dati identificativi della persona che ha effettuato il trattamento
 - nome e cognome _____
 - indirizzo _____
 - telefono _____
 - qualifica/occupazione (veterinario, proprietario dell'animale) _____
- Motivo del trattamento (diagnosi) _____

- Posologia e frequenza del trattamento

- Via di somministrazione del farmaco

- Data di inizio del trattamento

- Data di fine trattamento e/o durata del trattamento

Precedenti episodi di sospetta diminuzione di efficacia del medicinale veterinario

Dati riguardanti gli animali trattati

- Descrizione della reazione

- Provvedimenti adottati in seguito alla reazione (es. sospensione del trattamento, variazione della dose, eventuali trattamenti effettuati)

ALTRI PRODOTTI USATI CONTEMPORANEAMENTE

Per ogni prodotto impiegato indicare:

Nome del prodotto/nome commerciale

Nome scientifico approvato/principio attivo

ATCvet Codice (Gruppo Terapeutico)

Forma farmaceutica

Numero del lotto

Data di scadenza del lotto

Dati riguardante la conservazione (se rilevante)

Dati relativi al trattamento con altri prodotti usati contemporaneamente

- Dati identificativi della persona che ha effettuato il trattamento:

- nome e cognome

- indirizzo

- telefono

- qualifica/occupazione (veterinario, proprietario dell'animale)

- Motivo del trattamento (diagnosi)

- Posologia e frequenza del trattamento

- Via di somministrazione del farmaco

- Data di inizio del trattamento

- Data di fine trattamento e/o durata del trattamento

- Altre informazioni rilevanti

DATI RELATIVI ALLA SOSPETTA DIMINUZIONE DI EFFICACIA (*)

- Descrizione della sequenza degli eventi a seguito del trattamento e altre rilevanti osservazioni

- Numero degli animali morti a seguito della sospetta diminuzione di efficacia _____

- Numero degli animali trattati con sequele a causa della sospetta diminuzione di efficacia _____

- Numero di animali trattati ricoverati _____

- Provvedimenti adottati in seguito alla sospetta diminuzione di efficacia (es. sospensione del trattamento, variazione della dose, eventuali trattamenti effettuati) _____

Indagini predisposte o effettuate ed eventuali esiti di cui si è già a disposizione

- Esami post-mortem

- Esami di laboratorio

- Esami a cui è stato sottoposto il prodotto medicinale

- Indagini effettuate dalla ditta titolare di AIC

ALTRE EVENTUALI INFORMAZIONI

(*) N.B. I campi contrassegnati dagli asterischi devono essere compilati **obbligatoriamente**.

DA COMPILARE A CURA DEL TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEL MEDICINALE VETERINARIO SOSPETTO

DATI GENERALI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEL MEDICINALE VETERINARIO

DATI IDENTIFICATIVI DELLA PERSONA QUALIFICATA PER LA FARMACOVIGILANZA (*)

- Nome e cognome _____
- Indirizzo _____
- Telefono, numero fax _____

DATI IDENTIFICATIVI DELLA SEGNALAZIONE (*)

- Numero di riferimento del titolare AIC identificativo del caso

- Data di ricevimento della segnalazione da parte del titolare AIC (*Paese in cui risiede la persona qualificata per la farmacovigilanza*) _____
- Data di invio della segnalazione alle Autorità competenti _____
- Paese in cui si è verificata la reazione _____
- Paese di fabbricazione del farmaco _____
- Fonte della segnalazione (*spontanea durante prove cliniche, durante studi post-autorizzazione*)

DATA (*) _____

FIRMA DELL'AUTORE DELLA SEGNALAZIONE (*)

(*) N.B. I campi contrassegnati dagli asterischi devono essere compilati **obbligatoriamente**.