



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

DECRETO LEGISLATIVO XX XX 2003, n. XX

“Riordino della disciplina relativa ai medicinali veterinari recata dal decreto legislativo 17 gennaio 1992, n. 119 e successive modifiche e recepimento della Direttiva 2003/74/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 settembre 2003 che modifica la direttiva 96/22/CE del Consiglio concernente il divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica, tireostatica e delle sostanze b-agoniste nelle produzioni animali”.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87, quinto comma, della Costituzione;
 Vista la legge 1 marzo 2002, n. 39, ed in particolare l'articolo 1, commi 1, 2 e 5, l'articolo 23 e l'allegato A;
 Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119;
 Visto il decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66
 Visto il decreto 23 novembre 1995;
 Visto il Regolamento 2377/90/CEE del 26 giugno 1990;
 Visto il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990 n. 309 e successive modifiche;
 Visti i regolamenti 1084/2003/CE e 1085/2003/CE
 Visto il decreto legislativo 3 marzo 19993, n. 90
 Visto il decreto 17 marzo 1994, n. 287
 Visto il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47;
 Visto il decreto legislativo 9 aprile 2003, n. 71;
 Visto il decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336;
 Visto il decreto del Ministro della sanità 28 settembre 1993;
 Visto il decreto del Ministro della sanità 16 maggio 2001, n. 306;
 Visto il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali;
 Visto l'articolo 23 della Legge comunitaria 2001 che recita:
 “1. Il Governo è delegato ad emanare un decreto legislativo volto a riordinare la disciplina relativa ai medicinali veterinari recata dal decreto legislativo 17 gennaio 1992, n. 119, apportandovi ulteriori modificazioni ed integrazioni, nel rispetto dei principi e delle disposizioni comunitarie in materia (...omissis...)”
 Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;
 Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del XX XX 2004;
 Sulla proposta del Ministro della salute e, di concerto con i Ministri per le politiche comunitarie, per le politiche agricole e forestali, dell'economia e delle finanze, delle attività produttive e per gli affari regionali;

E m a n a
 il seguente decreto legislativo:

TITOLO I
 DEFINIZIONI

Articolo 1

Ai fini del presente Decreto, si intende per:

1. Sostanza: ogni materia che, indipendentemente dalla propria origine, può essere:
 - umana, come: il sangue umano e suoi derivati,
 - animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue,
 - vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione,
 - chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi.
2. Sostanze attive o sostanze farmacologicamente attive: le sostanze che possono essere impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari ai sensi del regolamento 2377/90/CEE.
3. Medicinale veterinario: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie animali. Inoltre è considerata medicinale veterinario ogni sostanza o composizione da somministrare all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'animale
4. Specialità medicinale: ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in una confezione particolare.
5. 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.
6. Medicinali veterinari ad azione immunologica: i medicinali veterinari somministrati allo scopo di indurre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria.
7. Vaccini stabulogeni: medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati prodotti con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un

- animale o da animali provenienti da uno stesso allevamento ed impiegati per trattare tale animale o tale allevamento, nella stessa località e che pertanto sono regolamentati con D.M. 17 marzo 1994, n. 287;
8. Medicinale omeopatico veterinario: ogni medicinale veterinario ottenuto da prodotti, sostanze o composti denominati "materiali di partenza omeopatici" secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri. Un medicinale omeopatico veterinario può contenere anche più principi.
9. Preparazioni magistrali: medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione destinata ad un determinato animale (formule magistrali);
10. Preparazioni officinali: medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni da una farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale (formule officinali)
11. Premiscela medicata o premiscela per alimenti medicamentosi: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di mangimi medicati.
12. Mangimi medicati o alimenti medicamentosi: qualsiasi miscela di uno o più medicinali veterinari con uno o più alimenti come definiti ai sensi del Decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90, preparata prima della loro immissione in commercio e destinati ad essere somministrati agli animali senza trasformazione.
13. Tempo di attesa: intervallo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario all'animale nelle normali condizioni d'uso e l'ottenimento dei prodotti alimentari dall'animale in questione, per garantire che detti prodotti non contengano residui in quantità superiori ai limiti massimi fissati a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90.
14. Uso off-label o uso improprio: l'uso di un medicinale veterinario, che non è conforme 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.
15. Prescrizione: disposizioni particolareggiate con le quali un medico veterinario fornisce, a qualsivoglia persona fisica o giuridica, le indicazioni in merito al trattamento farmacologico di uno o più animali.
16. Ricetta: la prescrizione scritta con la quale il medico veterinario indica al farmacista, il medicinale veterinario da dispensare a qualsivoglia persona fisica o giuridica e le modalità della sua somministrazione.
17. Prescrizione per l'approvvigionamento del medico veterinario: le disposizioni di un medico veterinario con le quali indica al farmacista i medicinali veterinari di cui intende approvvigionarsi per utilizzarli successivamente nell'esercizio professionale.
18. Dispensazione: la vendita dei medicinali veterinari:
 - da parte di un farmacista, in farmacia a qualsivoglia persona fisica o giuridica;
 - da parte del grossista all'uopo autorizzato, esclusivamente ai medici veterinari ed alle persone fisiche o giuridiche che allevano e detengono animali.
19. Pubblico: qualsivoglia persona fisica o giuridica, diversa dai medici veterinari.
20. Commercio all'ingrosso di medicinali veterinari: ogni transazione commerciale tra persone fisiche o giuridiche che comporta l'acquisto, la vendita, l'importazione, l'esportazione o qualsiasi altra attività avente per oggetto medicinali veterinari, a fini di lucro o meno, escludendo:
 - la fornitura, da parte di un fabbricante, dei medicinali veterinari che lui stesso ha fabbricato;
 - la dispensazione da parte dei farmacisti in farmacia;
 - la fornitura occasionale di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da una farmacia all'altra;
 - la fornitura a paesi terzi, a scopo umanitario e senza scopo di lucro, da parte di associazioni ONLUS purché supportata dalla relativa documentazione fiscale e doganale previste dalla vigente normativa in materia.
21. Vendita al dettaglio: la vendita al pubblico da parte di persone fisiche o giuridiche, che svolgono attività commerciale di qualsivoglia natura, di particolari medicinali veterinari:
 - ad azione antiparassitaria e disinfestante per uso esterno;
 - destinati esclusivamente per il trattamento dei pesci d'acquario, gli uccelli domestici ornamentali da gabbia e da voliera e comunque non destinati a produrre alimenti, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i piccoli roditori;
22. Registrazione di dati: annotazione, cartacea o informatizzata, dei dati aventi finalità plurime.
23. Registro di dati: entità fisica utilizzata per l'annotazione scritta dei dati inerenti finalità univoca.
24. Trattamento differito: somministrazione di medicinali veterinari eseguita non immediatamente dopo il loro approvvigionamento, ma procrastinata nel tempo.
25. Effetto collaterale negativo: la reazione nociva e non voluta che si verifica alle dosi normalmente somministrate all'animale per la

Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- profilassi, la diagnosi o la terapia di un'affezione o per modificare una funzione fisiologica.
26. 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.
 27. 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.
 28. Effetto collaterale negativo inatteso: l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.
 29. Diminuzione di efficacia: diminuzione della efficacia clinica del trattamento con il medicinale veterinario rispetto a quella inattesa in base alle indicazioni per l'uso riportate nel sommario delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo.
 30. Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza: le relazioni periodiche che contengono le informazioni specificate nell'articolo 50.
 31. Studi sui controlli post-immissione in commercio: 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 già rilasciata un'autorizzazione.
 32. EMEA: l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita con regolamento (CEE) n. 2309/93.
 33. Rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente: ogni rischio legato alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale veterinario.
 34. D.G.S.V.A.: Ministero della salute, Direzione Generale della Sanità Veterinaria e degli Alimenti.
 35. CFV: Centri di farmacovigilanza. Organismi funzionali, istituiti presso ciascuna regione e provincia autonoma, deputati a coordinare e valutare l'attività di farmacovigilanza nell'ambito del territorio di competenza avvalendosi, tra l'altro, del supporto degli I.L.ZZ.SS., delle Università e di ogni altro istituzione pubblica o privata specializzata in farmacovigilanza.
 36. Azienda: l'articolo 1, comma 3, lettera a), Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è modificato come segue: "azienda: qualsiasi luogo, anche all'aria aperta in cui gli animali destinati a produrre alimenti sono allevati, o detenuti, anche transitoriamente, con finalità diverse dall'esclusivo autoconsumo"
 37. Cavallo sportivo: qualsiasi equide registrato conformemente all'articolo 2, lettera c) decreto del Presidente della Repubblica 11 febbraio 1994, n. 243, scortato dal documento di identificazione conforme alla decisione 93/623/CEE, come modificata dalla decisione 2000/68/CE, il cui proprietario ed il rappresentante dell'autorità competente abbiano sottoscritto il capitolo IX, Parte II.
 38. Cavallo da sella: qualsiasi equide registrato conformemente all'articolo 2, lettera c) Decreto del Presidente della Repubblica 11 febbraio 1994, n. 243, scortato dal documento di identificazione conforme alla decisione 93/623/CEE, come modificata dalla decisione 2000/68/CE, il cui proprietario ed il rappresentante dell'autorità competente abbiano sottoscritto il capitolo IX, Parte III.

TITOLO II**CAMPO DI APPLICAZIONE****Articolo 2**

Le disposizioni del presente decreto legislativo si applicano ai medicinali veterinari destinati ad essere immessi in commercio, siano essi presentati sotto forma di specialità medicinali, medicinali veterinari prefabbricati o di premiscele medicate, nonché ai medicinali veterinari impiegati per indurre un'immunità attiva, diagnosticare lo stato di immunità attiva e provocare un'immunità passiva.

Articolo 3

Le disposizioni del presente decreto legislativo non si applicano a:

- a) mangimi medicati, che sono preparati solo utilizzando premiscele medicate autorizzate conformemente alla presente direttiva;
- b) vaccini stabulogeni disciplinati ai sensi del decreto 17 marzo 1994, n. 287;
- c) medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;
- d) additivi di cui al decreto del Presidente della Repubblica 2 novembre 2001, n. 433;
- e) gas anestetici impiegati in medicina veterinaria, ai quali si applica quanto previsto ai sensi del Decreto legislativo 538/92.

TITOLO III**IMMISSIONE IN COMMERCIO****CAPITOLO I****AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****Articolo 4**

Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio in Italia senza aver ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte del Ministero della salute o della Commissione Europea a norma del Regolamento 2309/93.

Articolo 5

1. Nessun medicinale veterinario può essere somministrato agli animali se non è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio, salvo che si tratti delle sperimentazioni di medicinali veterinari di cui all'articolo 10, comma 3, lettera 1, effettuate conformemente alla normativa vigente.

2. Gli allegati II e III al presente decreto sono aggiunti agli allegati di cui al Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336.

3. L'articolo 2, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente:

"È vietata l'immissione in commercio:

- a) delle sostanze di cui all'elenco A dell'allegato II bis per la somministrazione a tutte le specie di animali;
- b) delle sostanze di cui all'elenco B dell'allegato II bis per la somministrazione ad animali le cui carni e i cui prodotti sono destinati al consumo umano, per scopi diversi da quelli previsti agli articoli 4 e 5.

Articolo 6

Un medicinale veterinario può essere autorizzato all'immissione in commercio per essere somministrato a specie animali destinate a produrre alimenti per l'uomo, solo se le sostanze attive in esso contenute figurano nell'allegato I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90.

Articolo 7

In deroga agli articoli 4 e 5, quando la situazione sanitaria lo richiede, il Ministero della salute può autorizzare l'immissione in commercio o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari autorizzati in un altro Stato membro in base alle disposizioni comunitarie.

Articolo 8

In deroga all'articolo 5, in caso di malattie epidemiche gravi, il Ministero della salute può temporaneamente permettere l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica senza preventiva autorizzazione all'immissione in commercio, in assenza di medicinali appropriati e dopo aver informato la Commissione delle condizioni di impiego particolareggiate.

Articolo 9

Il Ministero della salute, con proprio decreto, può prevedere talune deroghe agli articoli 5, 7 e 8, relativamente ai medicinali veterinari destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci di acquario, gli uccelli domestici, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario ed i piccoli roditori, qualora detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e vengano presi tutti i provvedimenti opportuni per evitare un'utilizzazione abusiva di tali medicinali per altri animali.

Articolo 10

1. L'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio viene presentata al Ministero della salute, salvo che non ricorra il caso della procedura centralizzata istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.

2. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solo ad un richiedente stabilito nella Comunità.

3. L'istanza è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati conformemente all'allegato I:

- a) nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale del richiedente e, all'occorrenza, dei fabbricanti interessati e delle località nelle quali ha luogo l'attività produttiva;
- b) denominazione del medicinale veterinario (denominazione di fantasia, denominazione corrente, accompagnata o meno da un marchio o dal nome del fabbricante, o denominazione scientifica o formula, accompagnata o meno da un marchio o dal nome del fabbricante);
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario in termini usuali, escluse le formule chimiche grezze, unitamente alla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, ove tale denominazione esista;
- d) descrizione del metodo di fabbricazione;
- e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;
- f) posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e data di scadenza per l'utilizzazione;
- g) se del caso, spiegazioni sulle misure di precauzione e di sicurezza da prendersi per il magazzinaggio del prodotto, nel corso della somministrazione ad animali e per l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad una indicazione dei



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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; all'occorrenza, il richiedente propone e giustifica un livello limite dei residui tale da poter essere ammesso negli alimenti senza rischi per il consumatore, unitamente ai metodi di analisi ordinari che possano essere utilizzati dalle autorità competenti per l'individuazione dei residui;

i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante (analisi qualitativa e quantitativa dei componenti del prodotto finito; prove specifiche, ad esempio prove di sterilità; ricerca delle sostanze pirogène; ricerca di metalli pesanti; prove di stabilità; prove biologiche e di tossicità; controlli dei prodotti intermedi della fabbricazione);

l) risultati delle prove:

- fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;
- tossicologiche e farmacologiche;
- cliniche;

m) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, conformemente all'articolo 12, tre esemplari della etichetta interna ed esterna e tre esemplari del foglio illustrativo;

n) un documento da cui risulti che nel suo paese il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;

o) copia di:

- tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio ottenute in un altro Stato membro o in un paese terzo per il medicinale veterinario di cui trattasi;
- del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 12 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità all'articolo 19, comma 6;
- del foglietto illustrativo proposto, nonché i particolari delle decisioni di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione.

Queste informazioni sono aggiornate regolarmente;

2. nel caso di medicinali contenenti nuove sostanze attive non citate negli allegati I, II e III del regolamento (CEE) n. 2377/90:

- copia dei documenti presentati alla Commissione conformemente all'allegato V di detto regolamento.

Articolo 11

1. In deroga all'articolo 10, comma 3, lettera l), e salva la normativa a tutela della proprietà industriale e commerciale:

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

- che il medicinale veterinario risulta sostanzialmente analogo ad un medicinale il cui impiego è autorizzato nello Stato membro nel quale è stata presentata l'istanza e che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario originale ha consentito a che i riferimenti tossicologici, farmacologici e/o clinici contenuti nel fascicolo relativo allo stesso medicinale veterinario originale venissero utilizzati anche nell'esame dell'istanza in questione;
- ovvero, mediante una bibliografia scientifica dettagliata, che il componente o i componenti del medicinale veterinario in questione hanno un impiego consolidato nella prassi farmaceutica nonché un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di innocuità;
- ovvero, che il medicinale veterinario è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato, secondo le disposizioni comunitarie in vigore, da almeno sei anni nella Comunità e immesso in commercio nello Stato membro interessato dell'istanza; questo periodo è portato a dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia autorizzato al quale è stato interessato il Comitato per i medicinali veterinari della Comunità.

Il Ministero della salute può estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio qualora ritenga che le esigenze della sanità pubblica lo richiedano.

Il Ministero della salute può non applicare il periodo di sei anni oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il medicinale originale;

b) nel caso di medicinali veterinari nuovi che contengano componenti noti ma non ancora associati a scopo terapeutico, vanno forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche riguardanti detta associazione ma non occorre fornire la documentazione relativa a ogni singolo componente.

2. L'allegato I si applica per analogia qualora sia presentata una bibliografia scientifica dettagliata, in forza del comma 1, lettera a), secondo trattino.

Articolo 12

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene le seguenti informazioni:

- denominazione del medicinale veterinario;
- composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccepiante, la cui conoscenza sia fondamentale per una corretta somministrazione del medicinale. Qualora sia possibile, va utilizzata la denominazione 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) informazioni cliniche:

- specie cui è destinato il farmaco;
- indicazioni per l'utilizzazione, precisando le specie cui si applicano;
- controindicazioni;
- effetti collaterali negativi (frequenza e gravità);
- precauzioni speciali da prendere per l'impiego;
- impiego nel corso della gravidanza e dell'allattamento;
- interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;
- posologia e metodo di somministrazione;
- dose eccessiva (sintomi, procedura di emergenza e antidoti) (se necessario);
- avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;
- tempi d'attesa;
- precauzioni speciali che la persona che somministra il medicinale agli animali deve prendere;

f) informazioni farmaceutiche:

- incompatibilità (gravi);
- data di scadenza per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale e dopo che il recipiente che lo contiene è stato aperto per la prima volta;
- precauzioni speciali da prendere per il magazzino;
- natura e contenuto del recipiente;
- eventuali precauzioni speciali da prendere per eliminare il medicinale inutilizzato o materiali di rifiuto;

g) nome o denominazione sociale e domicilio o sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

h) codice A.I.C. in formato numerico e in bar code

Articolo 13

1. I documenti e le informazioni di cui all'articolo 10, comma 3, lettere h), i) e l), e all'articolo 11, comma 1, sono elaborati e firmati da esperti qualificati in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali. Il Ministero della salute con proprio Decreto stabilisce i requisiti tecnici e professionali per ottenere tale qualifica.

2. Secondo la qualifica, la funzione degli esperti consiste in quanto segue:

- procedere ai lavori inerenti alla loro specializzazione (analisi, farmacologia e scienze sperimentali analoghe, clinica) e descrivere obiettivamente i risultati ottenuti (qualitativi e quantitativi);
- descrivere gli accertamenti da essi fatti conformemente all'allegato I e dichiarare:

- per l'analista, se il medicinale è conforme alla composizione dichiarata, fornendo tutte le giustificazioni sui metodi di controllo che saranno impiegati dal fabbricante;
- per il farmacologo nonché per lo specialista avente le competenze adeguate:
 - quale è la tossicità del medicinale e quali sono le proprietà farmacologiche constatate;
 - se, previa somministrazione del medicinale veterinario alle normali condizioni di impiego e osservanza del tempo di attesa indicato, i prodotti alimentari provenienti dagli animali trattati non contengono residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;
 - 3) per il clinico, se ha potuto riscontrare sugli animali trattati con il medicinale gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal fabbricante in applicazione degli articoli 10 e 11, comma 1, se il medicinale è ben tollerato, quale posologia egli consiglia e quali sono le eventuali controindicazioni e gli effetti collaterali negativi;

c) giustificare l'eventuale ricorso alla documentazione bibliografica di cui all'articolo 11, comma 1, lettera a), secondo trattino.

3. Le relazioni particolareggiate degli esperti fanno parte del fascicolo che il richiedente presenta alle Ministero della salute. Ogni relazione è corredata di un breve "curriculum vitae" dell'esperto che l'ha redatta.

CAPITOLO II

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

Articolo 14

Il Ministero della salute:

- accerta che i medicinali veterinari omeopatici fabbricati ed immessi in commercio siano registrati o autorizzati in conformità all'articolo 15, commi 1 e 2 e degli articoli 16 e 17.
- tiene conto delle registrazioni e autorizzazioni già rilasciate da un altro Stato membro;
- consente l'impiego sul proprio territorio dei medicinali registrati da altri Stati membri a norma dell'articolo 15, commi 1 e 2, e dell'articolo 16.

Articolo 15



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

1. Sono autorizzati alla immissione in commercio mediante procedura semplificata i medicinali omeopatici veterinari che soddisfano tutte le seguenti condizioni:

- a) sono destinati ad essere somministrati ad animali di compagnia o a specie esotiche animali non destinate alla produzione di alimenti,
- b) la via di somministrazione descritta è dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri;
- c) non presentano indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale veterinario,
- d) il grado di diluizione è tale da garantire l'innocuità del medicinale; in particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10.000 di tintura madre né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopattia per i principi attivi la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

All'atto della registrazione, il Ministero della salute stabilisce la classificazione del medicinale per la dispensazione.

2. Eccezion fatta per la prova dell'effetto terapeutico, alla procedura specifica semplificata di cui al comma 1, si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti dal capitolo 3, ad esclusione dell'articolo 19, comma 6.

3. non è richiesta la prova dell'effetto terapeutico per i medicinali omeopatici veterinari registrati in conformità del comma 1 del presente articolo o, eventualmente ammessi in base all'articolo 14, comma 2.

Articolo 16

L'istanza di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza omeopatici.

A tale istanza sono acclusi i seguenti documenti, che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità del lotto di fabbricazione di tali medicinali:

- denominazione scientifica o altra denominazione figurante in una farmacopea dei materiali di partenza omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;
- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno;
- fascicolo di fabbricazione e di controllo per ogni forma farmaceutica e descrizione dei metodi di diluizione e dinamizzazione seguiti;
- autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto;
- copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri;
- uno o più campioni o modelli dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare;
- dati concernenti la stabilità del medicinale.

Articolo 17

1. I medicinali omeopatici veterinari che non rientrano in quanto previsto ai sensi dell'articolo 15, comma 1, sono autorizzati ai sensi degli articoli da 10 a 13 ed a norma del capitolo 3.

Articolo 18

Il presente capo non si applica ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Le disposizioni dei titoli VI e VII si applicano anche ai medicinali omeopatici veterinari.

**CAPITOLO III
PROCEDURE RELATIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Articolo 19

1. Il Ministero della salute concede l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario entro duecentodieci giorni dalla presentazione dell'istanza se valida e completa.

2. Il Ministero della salute al fine della concessione della autorizzazione all'immissione in commercio:

- a) verifica la conformità del fascicolo presentato con l'articolo 10 e l'articolo 11, comma 1, ed esamina, in base alle relazioni elaborate dagli esperti conformemente all'articolo 13, commi 2 e 3, se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) può sottoporre il medicinale veterinario, le sue materie prime ed eventualmente i prodotti intermedi od altri componenti al controllo di un laboratorio statale o di un laboratorio all'uopo designato e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo conformemente all'articolo 10, comma 3, lettera i), siano soddisfacenti;

- c) può esigere che il richiedente completi il fascicolo per quanto riguarda gli elementi di cui all'articolo 10 e all'articolo 11, comma 1. Quando il Ministero della salute si avvale di questa facoltà, i termini di cui al comma 1 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti, detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per spiegarsi verbalmente o per iscritto;
- d) può eventualmente esigere che il richiedente presenti sostanze in quantitativi necessari per controllare il metodo analitico di rilevazione proposto dal richiedente a norma dell'articolo 10, comma 3, lettera h), e per applicarlo nelle prove ordinarie intese a rilevare la presenza di residui dei medicinali veterinari in questione;

- e) può obbligare il richiedente a riportare sul recipiente 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 ed altre avvertenze risultanti dalle prove cliniche e farmacologiche o risultanti dall'esperienza fatta durante l'impiego del medicinale veterinario;

- f) può obbligare il richiedente ad introdurre nel medicinale veterinario una sostanza di marcatura;
- g) in circostanze eccezionali, per motivi obiettivi e verificabili e sentito il richiedente, può assoggettare l'autorizzazione a taluni obblighi specifici, compresa una revisione annuale, al fine di:

- procedere a studi complementari dopo il rilascio dell'autorizzazione,
- 3. - notificare gli effetti collaterali negativi del medicinale veterinario.

- a) accerta che i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite a norma dell'articolo 10, comma 3, lettera d), o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 10, comma 3, lettera a);

- b) autorizza i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi, in casi comprovati, a far eseguire da terzi talune fasi della fabbricazione e alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche in tali stabilimenti.

4. Il Ministero della salute:

- 1. qualora rilevi che un'istanza di autorizzazione alla immissione in commercio di un medicinale veterinario è già all'esame in un altro Stato membro, può sospendere l'esame approfondito dell'istanza in attesa della relazione di valutazione elaborata dall'altro Stato membro in conformità al comma 6, lettera d);

- 2. informa l'altro Stato membro e il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio della decisione di sospendere l'esame approfondito della istanza. Lo Stato membro a conclusione dell'esame dell'istanza, trasmette una copia della relazione di valutazione e delle decisioni adottate al Ministero della salute;

- 3. entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione lo Stato membro interessato 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 possa presentare un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente, applica le vigenti procedure comunitarie in materia.

5. Il Ministero della salute:

- a) quando è informato a norma dell'articolo 10, comma 3, lettera o), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale veterinario oggetto di domanda di autorizzazione nello Stato membro interessato, chiede immediatamente all'autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione di trasmettergli la relazione di valutazione di cui al comma 6, lettera d).

- b) entro novanta giorni dalla ricezione della relazione di valutazione lo Stato membro interessato 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 possa presentare un rischio per la salute umana o degli animali o per l'ambiente, applica le vigenti procedure comunitarie in materia.

6. Il Ministero della salute:

- a) informa il richiedente l'autorizzazione all'immissione in commercio circa il riassunto delle caratteristiche del prodotto per il quale l'autorizzazione è stata concessa;

- b) accerta successivamente all'immissione in commercio che le informazioni contenute nel riassunto siano conformi a quelle accettate al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- c) trasmette all'EMA copia dell'autorizzazione insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto;

- d) redige una relazione di valutazione e formula osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove analitiche,



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

farmaco-tossicologiche e cliniche del medicinale veterinario. Detta relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta pervengano nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale veterinario.

Articolo 20

Ottenuta l'autorizzazione il titolare all'immissione in commercio:

1. tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 10, comma 3, lettere d) e i), ed introduce, previa autorizzazione del Ministero della salute, le modifiche necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente ammessi;
2. procede su richiesta al riesame dei metodi analitici di rilevazione di cui all'articolo 10, comma 3, lettera h), e propone le modifiche eventualmente necessarie per tener conto del progresso scientifico e tecnico;
3. informa immediatamente il Ministero della salute di qualsiasi nuova informazione che possa comportare modificazioni delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 10 e all'articolo 11, comma 1, ovvero del riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto. In particolare, egli informa immediatamente il Ministero della salute di divieti o restrizioni imposte da uno qualsiasi dei paesi nei quali il medicinale veterinario è immesso in commercio e di qualsiasi grave ed inatteso effetto collaterale negativo che si verifichi negli animali o nell'uomo.
4. registra tutti gli effetti collaterali negativi che si verifichino nell'uomo o negli animali. Le registrazioni sono conservate per almeno cinque anni e poste a disposizione delle competenti autorità che ne facciano richiesta;
5. informa immediatamente il Ministero della salute, onde ottenerne l'autorizzazione in merito a qualsiasi modificazione che intenda apportare alle informazioni ed ai documenti di cui all'articolo 10 e all'articolo 11, comma 1.

Articolo 21

1. L'autorizzazione ha una durata di validità di cinque anni ed è rinnovabile per periodi quinquennali su domanda del titolare presentata almeno tre mesi prima della scadenza e previo esame di un fascicolo che aggiorna le informazioni comunicate in precedenza.
2. L'autorizzazione fa salva la responsabilità di diritto comune del fabbricante e, se del caso, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 22

Il Ministero della salute non concede l'autorizzazione all'immissione in commercio quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni fornite:

- a) l'istanza non è valida e la relativa documentazione non è conforme a quanto previsto all'articolo 10, all'articolo 11, comma 1, e all'articolo 13;
- b) il medicinale veterinario è nocivo alle condizioni di impiego indicate nell'istanza di autorizzazione;
- c) l'effetto terapeutico del medicinale veterinario sulla specie animale oggetto del trattamento è assente o è insufficientemente documentato dal richiedente;
- d) il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- e) il tempo di attesa indicato dal richiedente è insufficiente affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui potenzialmente pericolosi per la salute del consumatore ovvero è insufficientemente documentato;
- f) il medicinale veterinario è presentato per un impiego vietato da altre norme comunitarie; tuttavia, in assenza di tale divieto, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della sanità pubblica, dei consumatori o della salute degli animali.

CAPITOLO IV

MUTUO RICONOSCIMENTO DELLE AUTORIZZAZIONI

Articolo 23

1. Per il mutuo riconoscimento dei medicinali veterinari si applicano le vigenti procedure comunitarie.
2. Il Ministero della salute propone l'adeguamento al progresso tecnico dell'allegato I in base alle vigenti procedure comunitarie.

TITOLO IV

FABBRICAZIONE ED IMPORTAZIONE

Articolo 24

La Commissione consultiva del farmaco veterinario, o medicinale veterinario, di cui al decreto del Ministero della sanità 20 aprile 1990 e successive modifiche, opera presso la D.G.S.V.A.

Detta Commissione svolge i compiti di cui al suddetto D.M. 20 aprile 1990.

Articolo 25

1. La fabbricazione dei medicinali veterinari è subordinata al possesso di autorizzazione da concedersi a cura del Ministero della salute, anche nel caso in cui detti medicinali siano destinati all'esportazione.
2. L'autorizzazione di cui al comma 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione. Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguite da farmacisti in farmacia soltanto per la dispensazione.
3. L'autorizzazione di cui al comma 1 è richiesta anche per le importazioni in provenienza da paesi terzi; pertanto il presente articolo e l'articolo 57, relativo alla revoca di tale autorizzazione si applicano a tali importazioni nella stessa misura in cui si applicano alla fabbricazione.
4. I medicinali veterinari importati da un paese terzo, anche se destinati ad un altro Stato membro, sono muniti di una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dalla competente autorità del paese di origine.
5. Il Ministero della salute pubblica sulla G.U.R.I., il 30 giugno ed il 31 dicembre di ogni anno, l'elenco delle autorizzazioni rilasciate ai sensi dei commi 1, 2 e 4 del presente articolo.

Articolo 26

1. Il richiedente l'autorizzazione di cui al precedente articolo, nell'istanza corredata da idonea documentazione, da inoltrarsi al Ministero della salute deve:
 - a) specificare i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;
 - b) dichiarare di disporre per la fabbricazione o l'importazione delle stesse, dei locali, dell'attrezzatura tecnica, e della possibilità di controllo necessari e sufficienti sia per la fabbricazione ed il controllo, sia per la conservazione dei medicinali veterinari;
 - c) dichiarare di disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 28.

Il richiedente fornisce, nell'istanza, le informazioni comprovanti l'osservanza delle condizioni suddette.

2. Il Ministero della salute concede l'autorizzazione di cui all'articolo 25, entro 90 giorni dal ricevimento dell'istanza, previo sopralluogo ispettivo per l'accertare l'esistenza delle condizioni necessarie e sufficienti previste.
3. Il Ministero della salute, all'atto della concessione dell'autorizzazione o successivamente, può imporre ogni eventuale prescrizione per garantire l'osservanza dei requisiti di cui al presente articolo.
4. L'autorizzazione si intende concessa relativamente ai medicinali veterinari, alle forme farmaceutiche ed ai locali indicati nell'istanza.
5. Qualora il titolare dell'autorizzazione di cui all'art 25 chieda di effettuare una o più variazioni dei requisiti di cui al primo comma, lettere a) e b), il Ministero della salute provvede all'aggiornamento dell'autorizzazione entro 30 giorni. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.
6. Il Ministero della salute può esigere dal richiedente l'autorizzazione ulteriori dettagli e chiarimenti relativi alle informazioni fornite ai sensi del comma 1; in tal caso, i termini previsti ai commi 3 e 4 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti.

Articolo 27

Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione è tenuto a:

- a) disporre del personale in possesso dei requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;
- b) vendere i medicinali veterinari autorizzati soltanto in conformità alla legislazione vigente;
- c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modifica che egli desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 26; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 28;
- d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali al personale designato dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;
- e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 28, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
- f) conformarsi ai principi ed alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari;
- g) registrare, su un apposito registro, o tabulato informatico, per ogni transazione commerciale relativa ai medicinali veterinari anche a titolo gratuito, almeno le seguenti informazioni:
 - data,
 - nome del medicinale veterinario,
 - quantità fornita,
 - nome ed indirizzo del destinatario,
 - numero del lotto.



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

Queste registrazioni sono tenute a disposizione della competente autorità per il medesimo periodo di tempo individuato dalla vigente normativa fiscale per la conservazione delle fatture e delle ricevute.

Articolo 28

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in modo permanente e continuativo di almeno una persona qualificata conforme all'articolo 29, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 31.

2. Detto titolare, che possiede personalmente i requisiti previsti dall'articolo 29, può assumere la responsabilità di cui al comma 1.

Articolo 29

1. La persona qualificata di cui all'articolo 28 deve possedere:

a) un diploma di laurea, o di altro titolo equipollente, della durata minima di quattro anni di insegnamento teorico e pratico, che attesti un ciclo di formazione universitaria in una delle seguenti discipline scientifiche:

- biologia;
- chimica;
- chimica e tecnologia farmaceutica;
- farmacia;
- medicina e chirurgia;
- medicina veterinaria;

che prevede l'insegnamento teorico e pratico di almeno le seguenti materie di base:

- fisica sperimentale;
- chimica generale ed inorganica;
- chimica organica;
- chimica analitica;
- chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali;
- biochimica generale ed applicata (medica);
- fisiologia;
- microbiologia;
- farmacologia;
- tecnologia farmaceutica;
- tossicologia;
- farmacognosia (studio della composizione e degli effetti dei principi attivi di sostanze naturali di origine vegetale o animale).

L'insegnamento in queste discipline deve consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'articolo 31.

b) La persona qualificata deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

2. La durata minima del ciclo di formazione universitaria può essere ridotta a 3 anni e mezzo qualora detto ciclo 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.

3. La durata dell'esperienza pratica può essere ridotta di un anno quando il ciclo di formazione universitaria dura almeno cinque anni e di un anno e mezzo quando tale ciclo di formazione dura almeno sei anni.

4. L'equipollenza ai diplomi di laurea di cui al comma 1, lettera è riconosciuto con decreto del Ministero della salute d'intesa con il Ministero dell'istruzione della università e della ricerca, sentito il parere del Consiglio Universitario Nazionale previa certificazione dell'interessato delle possesso delle cognizioni necessarie e sufficienti in materia di fabbricazione di medicinali.

Articolo 30

1. Coloro che al momento dell'applicazione della direttiva del Decreto legislativo 119/92 esercitavano le attività della persona qualificata di cui all'articolo 28, senza rispondere al disposto dell'articolo 29, in impianti di fabbricazione di specialità medicinali, autorizzate ai sensi degli articoli 161, 180 e 189 del T.U.LL.SS. approvato con R.D. n. 1265/34 sono qualificati per continuare ad esercitare tali attività.

2. Il titolare d'un diploma, certificato o altro titolo, rilasciato al termine di un ciclo di formazione universitaria o di un ciclo di formazione riconosciuta equipollente in una disciplina scientifica che lo abilita ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 28, qualora abbia cominciato la formazione prima del 9 ottobre 1981, può essere ritenuto abile a svolgere i compiti della persona di cui all'articolo 28 purché, prima del 9 ottobre 1991, abbia esercitato per almeno due anni, sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 28, attività di controllo della produzione o attività di analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

3. Nel caso in cui l'interessato abbia acquisito l'esperienza pratica di cui al primo comma prima del 9 ottobre 1971, è richiesto un anno supplementare di

pratica conforme ai criteri di cui al primo comma ed effettuata immediatamente prima dell'esercizio di dette attività.

Articolo 31

1. la persona qualificata di cui all'articolo 28, vigila affinché:

a) ogni lotto di medicinali veterinari fabbricato in Italia sia stato prodotto e controllato in conformità alle vigenti leggi e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) ogni lotto di medicinali veterinari fabbricato in un paese terzo sia stato oggetto in Italia, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive 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. I lotti di medicinali veterinari, così controllati in uno Stato membro, sono esentati da detti controlli quando sono immessi in commercio in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

3. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli, di cui al comma 1, lettera b), sui medicinali veterinari importati da un paese terzo, quando la Comunità ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medicinale veterinario 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 in un registro o documento equivalente, previsto a tal fine, che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo; detto il registro o documento equivalente deve essere conservato per un periodo almeno di cinque anni.

5. Il Ministero della salute può prevedere la sospensione temporanea di tale persona qualificata sin dall'inizio di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti, per inadempimento dei suoi obblighi.

Articolo 32

1. Il Ministero della salute, al fine di controllare ed eradicare una malattia degli animali, può vietare la fabbricazione, l'importazione, il commercio, la detenzione, la dispensazione, la somministrazione su tutto il territorio nazionale o su parte di esso, di medicinali veterinari ad azione immunologica qualora si accerti quanto segue:

- a) la somministrazione del medicinale agli animali interferisce con un programma nazionale volto a diagnosticare, controllare o eradicare una zoonosi, ovvero creerebbe difficoltà nella certificazione dell'assenza di contaminazione degli animali vivi o degli alimenti o di altri prodotti ottenuti dagli animali trattati;
- b) la malattia contro la quale il medicinale dovrebbe conferire l'immunità risulti sostanzialmente assente dal territorio in oggetto.

2. Il Ministero della salute informa la Commissione di tutti i casi di cui al comma 1.

Articolo 33

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

TITOLO V

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Articolo 34

1. I recipienti e l'imballaggio esterno dei medicinali veterinari recano caratteri leggibili, le seguenti indicazioni approvate dal Ministero della salute:

- a) la denominazione del medicinale veterinario, che può essere una denominazione di fantasia o una denominazione comune accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante, oppure una denominazione scientifica o formula, accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante. Se la denominazione specifica di un medicinale contenente solo una sostanza attiva è una denominazione di fantasia, questa è accompagnata in modo chiaramente leggibile dalla denominazione corrente internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, dalla consueta denominazione corrente;
- b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione, o in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita 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 espresso anche in codice a barre;
- d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio espresso anche in codice a barre;
- e) il nome o la ragione sociale e il domicilio o la sede legale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente del fabbricante;
- f) le specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e la via di somministrazione;



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- g) i tempi d'attesa, anche qualora essi siano nulli, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
 - h) la data di scadenza in linguaggio corrente;
 - i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario; eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei materiali di scarto di tali;
 - l) le informazioni di cui all'articolo 19, comma 2, lettere e) f) e g) se necessario;
 - m) la dicitura "per uso veterinario";
 - n) La dicitura "medicinale omeopatico per uso veterinario";
 - o) codice A.I.C. in formato numerico e in bar code.
2. La forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume e dose singola, possono essere indicati soltanto sull'imballaggio esterno.
3. Alle indicazioni di cui al comma 1, lettera b), si applica l'allegato I, parte prima, sezione A.
4. Le informazioni di cui al comma 1, lettere da f) a l), sono indicate tanto sull'imballaggio esterno, quanto sul recipiente dei medicinali nella lingua o nelle lingue del paese in cui sono immessi in commercio.

Articolo 35

1. Quando si tratta di fiale, le informazioni di cui all'art. 34, comma 1, figurano sull'imballaggio esterno. Sui recipienti sono invece necessarie soltanto le seguenti informazioni:
- a) denominazione del medicinale veterinario;
 - b) quantità delle sostanze attive;
 - c) via di somministrazione;
 - d) numero del lotto di fabbricazione;
 - e) data di scadenza;
 - f) dicitura "per uso veterinario".
2. Per quanto riguarda i piccoli recipienti, diversi dalle fiale, che contengono una sola dose di impiego e sui quali è impossibile far figurare le informazioni di cui al comma 1, l'articolo 34, commi 1, 2 e 3, si applicano limitatamente all'imballaggio esterno.
3. Le indicazioni di cui al comma 1 del presente articolo, lettere c) ed f), sono indicate in lingua italiana tanto sull'imballaggio esterno, quanto sul recipiente dei medicinali.

Articolo 36

In mancanza di imballaggio esterno, tutte le informazioni che, a norma degli articoli 34 e 35, dovrebbero figurare su detto imballaggio, figurano sul recipiente.

Articolo 37

1. È obbligatorio includere nelle confezioni di medicinali veterinari un foglietto illustrativo redatto in lingua italiana, che contiene le indicazioni relative unicamente al medicinale veterinario interessato. Tale obbligo non sussiste se tutte le informazioni previste dal presente articolo figurino sul recipiente e sugli imballaggi esterni.
2. Nel foglietto illustrativo devono figurare almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma degli articoli 10 e 11, comma 1, e approvate dal Ministero della salute:
- a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile dell'immissione in commercio e, se del caso, del fabbricante;
 - b) denominazione del medicinale veterinario e composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive. Le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità vengono usate ogni qualvolta esistono;
 - c) indicazioni terapeutiche;
 - d) controindicazioni ed effetti collaterali negativi, se queste informazioni sono necessarie per l'impiego del medicinale veterinario;
 - e) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta, se del caso;
 - f) il tempo d'attesa, anche qualora esso sia nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
 - g) precauzioni particolari per la conservazione da prendere, se necessario;
 - h) informazioni imposte a norma dell'articolo 19, comma 2, lettera e) se necessario;
 - i) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei materiali di scarto di tali.
3. Eventuali altre informazioni diverse da quelle obbligatorie di cui al comma 2 sono riportate in modo nettamente separato dalle precedenti.

Articolo 38

In caso di inosservanza delle disposizioni del presente titolo, il Ministero della salute, mediante apposito provvedimento motivato, può sospendere o revocare

l'autorizzazione all'immissione in commercio, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito all'interessato.

Detto provvedimento, notificato all'interessato ai sensi di legge, riporta le modalità dell'istanza di ricorso ed il termine massimo entro il quale tale istanza può essere inoltrata

Articolo 39

Le disposizioni di cui al presente titolo fanno salve quelle concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo dei medicinali veterinari e la proprietà industriale.

Articolo 40

1. fatte salve le disposizioni di cui al successivo comma 2, i medicinali omeopatici veterinari sono etichettati in conformità del presente titolo e sono contraddistinti dall'indicazione "medicinale omeopatico per uso veterinario" apposta in caratteri chiari e leggibili sull'etichettatura.
2. Oltre all'indicazione "medicinale omeopatico veterinario senza indicazioni terapeutiche approvate" apposta in grande evidenza, l'etichettatura ed eventualmente il foglietto illustrativo dei medicinali omeopatici per uso veterinario riportano obbligatoriamente ed esclusivamente le indicazioni seguenti:
- denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici seguiti dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata conformemente all'articolo 1, punto 8;
 - nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, all'occorrenza, del fabbricante;
 - modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;
 - data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),
 - forma farmaceutica;
 - contenuto della confezione;
 - eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale;
 - specie cui è destinato il farmaco;
 - avvertenza speciale, se si impone per il medicinale;
 - numero del lotto di fabbricazione;
 - numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

TITOLO VI

DISTRIBUZIONE, DETENZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Articolo 41

COMMERCIO ALL'INGROSSO DI MEDICINALI VETERINARI

1. Chiunque, persona fisica o giuridica, intende esercitare il commercio all'ingrosso di medicinali veterinari deve chiedere l'autorizzazione alla Regione o alla Provincia autonoma che la rilascia, a tempo indeterminato, entro 90 giorni dalla data di ricevimento della relativa istanza, previo accertamento della idoneità dei requisiti degli impianti per la detenzione e la conservazione dei medicinali di cui si intende effettuare il commercio.
- Qualora detta istanza risulti carente o incompleta detti termini sono sospesi fino alla regolarizzazione della istanza medesima da parte della persona fisica o giuridica richiedente, debitamente informata in tal senso dalla Regione o dalla Provincia autonoma.
- Anche l'attività di deposito di medicinali veterinari, deve essere autorizzata ai sensi del presente comma.
2. Per ottenere l'autorizzazione di cui al comma 1 la ragione sociale richiedente deve disporre di personale con competenze tecniche, nonché di locali e attrezzature idonei e sufficienti, rispondenti alle vigenti prescrizioni di legge in tema di conservazione, manipolazione e trasporto dei medicinali.
3. La persona fisica o giuridica che esercita il commercio all'ingrosso di medicinali veterinari, per ogni transazione in entrata e uscita, relativa ai medicinali veterinari per gli animali destinati a produrre alimenti e per quelli destinati sia agli animali produttori di alimenti sia agli animali di affezione, anche se dispensati a titolo gratuito, annota entro sette giorni su un apposito registro, cartaceo od informatico, i dati riportati nella relativa documentazione fiscale integrati almeno dalle seguenti informazioni:
- a) identificazione del medicinale veterinario;
 - b) numero del lotto di fabbricazione, qualora rilevabile con sistemi ottici.
- Tale documentazione è messa a disposizione dell'autorità sanitaria ogni qualvolta questa lo richieda ed è conservata agli atti per almeno tre anni.
4. Almeno una volta all'anno, L'A.S.L. territorialmente competente esegue una ispezione degli impianti che esercitano il commercio all'ingrosso di medicinali veterinari.
- Nell'ambito di tale ispezione:
- la ragione sociale ispezionata aggiorna la documentazione in entrata ed in uscita alla data dell'ispezione medesima;
 - le transazioni in entrata ed uscita vengono rapportate alle giacenze di magazzino ed ogni discrepanza viene registrata sul relativo verbale di ispezione.
5. L'accertamento di carenze dei requisiti necessari e sufficienti alla concessione della autorizzazione di cui al comma 1, può comportarne la

Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

sospensione per un periodo di tempo non superiore all'anno solare e non inferiore al tempo necessario alla rimozione di dette carenze. Tale sospensione da notificarsi ai sensi di legge alla persona fisica o giuridica titolare dell'autorizzazione deve riportare tra l'altro:

- la descrizione puntuale delle carenze riscontrate che hanno comportato la sospensione dell'autorizzazione;
- le prescrizioni necessarie e sufficienti al fine della revoca della sospensione medesima, da realizzarsi entro il tempo massimo di un anno solare dalla data della notifica.

Previa comunicazione della persona fisica o giuridica titolare dell'autorizzazione in merito alla realizzazione delle prescrizioni di cui sopra, effettuato un sopralluogo con esito favorevole, la revoca della sospensione è notificata ai sensi di legge a detta persona.

Qualora dette prescrizioni non siano realizzate entro il tempo massimo previsto l'autorizzazione si intende revocata d'ufficio.

6. L'accertamento di violazioni alle disposizioni in materia di commercio all'ingrosso, oltre alle sanzioni previste in materia, in casi di particolare gravità, può comportare la sospensione fino ad un anno solare dalla data del loro accertamento. In caso di recidiva è prevista la revoca dell'autorizzazione.

7. La sospensione e la revoca della autorizzazione di cui al comma 1, comportano la sospensione o la revoca contestuale della autorizzazione di cui all'articolo 43, comma 10, se posseduta.

COMMERCIO ALL'INGROSSO DI SOSTANZE ATTIVE**Articolo 42**

1. Chiunque, persona fisica o giuridica, intende detenere e/o esercitare il commercio di sostanze attive, deve chiedere l'autorizzazione alla Regione o alla Provincia autonoma che la rilascia, a tempo indeterminato, entro 90 giorni dalla data di ricevimento della relativa istanza, previo accertamento della idoneità dei requisiti degli impianti adibiti alla detenzione, alla conservazione ed al trasporto dei prodotti di cui si intende effettuare il commercio.

Qualora detta istanza risulti carente o incompleta detti termini sono sospesi fino alla regolarizzazione della istanza medesima da parte della persona fisica o giuridica richiedente.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1, non è richiesta:

- alle persone fisiche e giuridiche, autorizzate alla fabbricazione, relativamente alla sostanze attive da esse stesse fabbricate;
- alle persone fisiche o giuridiche, già autorizzate ai sensi del Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538;
- alle farmacie già autorizzate ai sensi della vigente normativa.

3. La vendita di sostanze attive è effettuata esclusivamente a persone fisiche o giuridiche autorizzate alla loro detenzione ed al loro impiego, con emissione della relativa fattura.

4. Le sostanze attive possono essere:

- utilizzate nella fabbricazione dei medicinali;
- somministrate esclusivamente mediante medicinali veterinari.

5. La persona fisica o giuridica che esercita il commercio all'ingrosso o detiene sostanze attive, per ogni transazione in entrata ed uscita, anche se a titolo gratuito, annota entro sette giorni su un apposito registro, cartaceo od informatico, i dati riportati nella relativa documentazione fiscale integrati almeno dalle seguenti informazioni:

- a) identificazione della sostanza attiva;
- b) numero del lotto di fabbricazione;
- c) la quantità espressa in peso o in volume.

Tale documentazione è messa a disposizione dell'autorità sanitaria ogni qualvolta questa lo richieda ed è conservata agli atti per almeno tre anni.

6. Il Ministero della salute registra i produttori autorizzati a detenere o a possedere sostanze attive che possono essere utilizzate nella fabbricazione dei medicinali veterinari che abbiano azione anabolizzante, antiinfettiva, antiparassitaria, antinfiammatoria, ormonale, psicotropa.

Le Regioni o le Province autonome registrano i distributori autorizzati a detenere o a possedere sostanze attive che possono essere utilizzate nella fabbricazione dei medicinali veterinari che abbiano azione anabolizzante, antiinfettiva, antiparassitaria, antinfiammatoria, ormonale, psicotropa.

7. Almeno una volta all'anno, L'A.S.L. territorialmente competente, esegue una ispezione degli impianti che esercita il commercio all'ingrosso di sostanze attive.

Nell'ambito di tale ispezione:

- a) la ragione sociale ispezionata aggiorna la documentazione in entrata ed in uscita alla data dell'ispezione medesima;
- b) le transazioni in entrata ed uscita vengono rapportate alle giacenze di magazzino ed ogni discrepanza viene registrata sul relativo verbale di ispezione.

8. L'accertamento di eventuali carenze dei requisiti necessari e sufficienti alla concessione della autorizzazione di cui al comma 1, può comportare la sospensione per un periodo di tempo non superiore all'anno solare e non inferiore al tempo necessario alla rimozione di dette carenze. Tale sospensione da notificarsi ai sensi di legge alla persona fisica o giuridica titolare dell'autorizzazione deve riportare tra l'altro:

- la descrizione puntuale delle carenze riscontrate che hanno comportato la sospensione della autorizzazione;

- le prescrizioni necessarie e sufficienti al fine della revoca della sospensione medesima, da realizzarsi entro il tempo massimo di un anno solare dalla data della notifica.

Previa comunicazione della persona fisica o giuridica titolare dell'autorizzazione in merito alla realizzazione delle prescrizioni di cui sopra, effettuato un sopralluogo con esito favorevole, la revoca della sospensione è notificata ai sensi di legge a detta persona.

Qualora dette prescrizioni non siano realizzate entro il tempo massimo previsto l'autorizzazione si intende revocata d'ufficio.

9. L'accertamento di violazioni alle disposizioni in materia di commercio all'ingrosso di sostanze attive, oltre alle sanzioni previste in materia, può comportare la sospensione fino ad un anno solare dalla data del loro accertamento. In caso di recidiva è prevista la revoca della autorizzazione.

PRESCRIZIONE DISPENSAZIONE E DETENZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI**Articolo 43**

1. La dispensazione dei medicinali veterinari è effettuata esclusivamente da un farmacista in farmacia.

I medicinali veterinari sono dispensati:

- al pubblico dietro presentazione di ricetta medico veterinaria redatta, datata e firmata, ai sensi della vigente normativa in materia, con inchiostro di colore scuro o nero ed in modo indelebile;
- ai medici veterinari previa richiesta.

Gli stupefacenti sono dispensati ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modifiche.

2. Fermi restando gli obblighi di registrazione, di cui all'art. 41, comma 3, il farmacista, per ogni transazione in entrata ed uscita, relativa ai medicinali veterinari per gli animali destinati a produrre alimenti e per quelli destinati sia agli animali produttori di alimenti sia agli animali di affezione, anche se dispensati a titolo gratuito, annota entro sette giorni su un apposito registro, cartaceo od informatico, i dati riportati nella relativa documentazione fiscale integrati almeno dalle seguenti informazioni:

- a) identificazione del medicinale veterinario;
- b) numero del lotto di fabbricazione, qualora rilevabile con sistemi ottici.

Tale documentazione è messa a disposizione dell'autorità sanitaria ogni qualvolta questa lo richieda ed è conservata agli atti per almeno tre anni.

3. L'articolo 4. comma 2, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336 è sostituito dal seguente comma:

"2. I medicinali di cui al comma 1, lettere a) e c) sono dispensati solo ai medici veterinari, che li detengono e li somministrano in via esclusiva; i medicinali veterinari di cui al comma 1, lettera b) sono somministrati dal medico veterinario o sotto la sua responsabilità".

4. I medicinali veterinari ad azione anestetica, locale e generale, ad azione eutanassica ed i sieri sono dispensati esclusivamente ai medici veterinari che li detengono e li somministrano in via esclusiva; i medicinali veterinari ad azione immunologica, compresi i vaccini stabulogeni, sono somministrati dal medico veterinario o sotto la sua responsabilità.

5. L'articolo 11, comma 2, D.M. 16 maggio 2001, n. 306, è sostituito dal seguente:

"2. Il medicinale veterinario dispensato è quello prescritto nella ricetta; fatti salvi i casi di urgenza assoluta o manifesta sotto il profilo sanitario, qualora il medicinale prescritto sia irripetibile nel normale ciclo di distribuzione o la farmacia ne risulti eccezionalmente sprovvista, il farmacista può consegnare un altro medicinale di uguale composizione e forma farmaceutica, avente pari indicazione terapeutica, dandone comunicazione al medico veterinario prescrittore". La procedura di cui al presente comma si applica anche alla dispensazione effettuata ai sensi del successivo comma 10. Il farmacista effettuata la sostituzione la annota sulla ricetta apponendovi timbro e firma.

6. Alla dispensazione consegue l'emissione della relativa fattura quando questa è in favore:

- a) delle persone fisiche o giuridiche che allevano animali destinati a produrre alimenti;
- b) dei medici veterinari e delle ragioni sociali delle strutture sanitarie veterinarie da essi dirette.

7. Al fine di giustificare l'acquisto e la detenzione dei medicinali veterinari:

- a) i medici veterinari, e le ragioni sociali delle strutture sanitarie veterinarie da essi dirette, conservano la fattura e i relativi D.D.T., nel luogo in cui sono detenuti i medicinali;
- b) le persone fisiche e giuridiche che allevano e/o detengono animali destinati a produrre alimenti, conservano:
 - la ricetta medico veterinaria numerata dal fornitore in qualità di D.D.T. o riportante il numero della fattura accompagnatoria;
 - la fattura;

in originale, presso l'impianto dove sono detenuti i medicinali veterinari, con il registro di cui all'articolo 15, comma 3, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336 del quale sono parte integrante.



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

Il documento di trasporto (D.D.T.), relativo ai medicinali acquistati, ha valore vicariante la fattura nelle more della sua emissione.

8. Qualora la sede legale e/o amministrativa non coincidano con il luogo o l'impianto dove sono detenuti i medicinali veterinari:

- la fattura in originale è conservata presso la sede legale e/o amministrativa ai fini fiscali e contabili;
- la fattura in copia è conservata presso il luogo ove sono detenuti i medicinali veterinari.

9. In deroga al comma 2, il Ministero della salute con proprio decreto stabilisce i medicinali veterinari dispensabili senza obbligo di prescrizione, di seguito denominati SOP.

10. In deroga al comma 1 del presente articolo, la dispensazione dei medicinali veterinari, può essere effettuata anche presso un impianto che effettua la vendita all'ingrosso ai sensi dell'articolo 41, sotto la responsabilità di un laureato abilitato all'esercizio della professione di farmacista.

La persona fisica o giuridica che rappresenta legalmente detto impianto deve chiederne l'autorizzazione alla Regione o alla Provincia autonoma, che la rilascia, a tempo indeterminato, entro 90 giorni dalla data di ricevimento della relativa istanza e previo accertamento della idoneità dei requisiti degli impianti per la detenzione, la conservazione ed il trasporto dei prodotti di cui si intende effettuare il commercio.

Qualora detta istanza risulti carente o incompleta detti termini sono sospesi fino alla regolarizzazione della istanza medesima da parte della persona fisica o giuridica richiedente, debitamente informata in tal senso dalla Regione o dalla Provincia autonoma.

Tale dispensazione di medicinali veterinari, può essere effettuata ai medici veterinari ed alle persone fisiche o giuridiche che allevano e/o detengono animali, con emissione della relativa fattura.

Chi produce medicinali veterinari prefabbricati per uso orale e premiscele medicate, ed è titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio, per la dispensazione di detti prodotti deve richiedere esclusivamente l'autorizzazione di cui al presente comma.

11. La dispensazione di premiscele medicate può essere effettuata esclusivamente alle persone fisiche e giuridiche, autorizzate ai sensi del decreto legislativo 90/93, con emissione della relativa fattura.

12. Fermi restando gli obblighi di registrazione già previsti dalla vigente normativa, relativamente ai medicinali veterinari di cui all'articolo 44, comma 1, le persone autorizzate alla dispensazione, conservano la documentazione prevista dalla vigente normativa fiscale in materia, integrandola, per ogni transazione in entrata uscita, anche se a titolo gratuito, almeno delle seguenti informazioni:

- a) identificazione del medicinale veterinario;
- b) numero del lotto di fabbricazione qualora rilevabile con sistemi ottici;
- c) copia della ricetta non ripetibile particolare veterinaria, ove prevista.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE E DI DISPENSAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI E MODALITÀ DI CESSIONE DEI CAMPIONI RIDOTTI AI MEDICI VETERINARI

Articolo 44

1. Sono dispensati con ricetta veterinaria non ripetibile particolare, di seguito denominata RNRP:

- i medicinali veterinari comunque destinati a specie animali produttrici di alimenti per l'uomo;
- i medicinali veterinari autorizzati contestualmente a specie animali produttrici di alimenti per l'uomo e a specie animali da affezione;
- i medicinali veterinari destinati ai cavalli da sella;
- i medicinali veterinari di cui all'articolo 46, qualora prescritti per animali destinati a produrre alimenti;

fatto salvo quanto stabilito dal Ministero della salute nella relativa autorizzazione alla immissione in commercio.

2. L'allegato IV al presente decreto riporta il fac-simile del modello di RNRP, che:

- a) si compone di un originale e due copie;
- b) ha una validità di 15 giorni dalla data della sua compilazione;
- c) riporta le seguenti indicazioni:

- denominazione del medicinale veterinario;
- data della prescrizione;
- posologia;
- identificazione degli animali da trattare;
- natura terapeutica o zootecnica del trattamento, relativamente ai medicinali veterinari di cui agli artt. 4, comma 1, e 5, comma 1, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336;
- tempi di sospensione se diversi da quelli previsti dall'A.I.C.

3. Le modalità di approvvigionamento dei medicinali veterinari di cui al comma 1 del presente articolo, mediante RNRP, sono le seguenti:

- a) il medico veterinario:
 - redige la RNRP (originale più due copie) compilandola in ogni parte di sua competenza;
 - consegna l'originale e due copie alla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;

b) il farmacista:

- riceve la RNRP (originale più due copie) dalla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;
- timbra la RNRP e le assegna un numero progressivo quale documento di trasporto in caso di emissione di fattura riepilogativa, o il numero della fattura accompagnatoria, sia all'originale sia alle due copie;
- restituisce l'originale della RNRP al richiedente la dispensazione;
- trattiene le due copie della RNRP;
- dispensa i medicinali veterinari;
- emette fattura accompagnatoria o riepilogativa;
- invia una copia della RNRP all'ASL territorialmente competente per la sede dell'allevamento entro trenta giorni dalla dispensazione;

c) la persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione conserva l'originale della RNRP, insieme alla documentazione fiscale, quali parti integranti dei registri di cui agli artt. 4, comma 3 e 15, comma 1, Decreto Legislativo 336/1999.

4. La RNRP:

a) debitamente compilata dal medico veterinario e progressivamente numerata e timbrata dal farmacista, ha validità quale documento di trasporto (D.D.T.) dei medicinali veterinari dispensati e contestualmente, nel caso di emissione di fattura riepilogativa, costituisce titolo necessario e sufficiente per giustificarne la detenzione; in caso di emissione di fattura accompagnatoria, detta ricetta costituisce titolo necessario e sufficiente per giustificarne la detenzione insieme alla fattura medesima.

b) costituisce parte integrante del registro, di cui agli articoli 4 comma 3 e 15, comma 1, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, come modificati dal presente decreto;

c) assolve gli obblighi di registrazione del medico veterinario che ha effettuato la prescrizione, di cui all'art. 15, comma 1, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, quando questi non coincide con la persona fisica o giuridica che ha eseguito la somministrazione,

5. Sono dispensati dietro presentazione di ricetta non ripetibile veterinaria, di seguito denominata RNR:

a) i medicinali la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni ufficiali, quali:

- le restrizioni che risultano dall'applicazione delle pertinenti convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi,
- le restrizioni risultanti dalla legislazione comunitaria;

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

- la specie cui è destinato il farmaco,
- la persona che somministra i medicinali agli animali;
- il consumatore di alimenti ottenuti dall'animale trattato;
- l'ambiente;

c) i 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) le preparazioni su formule magistrali o su formule officinali destinate agli animali;

e) tutti i medicinali veterinari prescritti ai sensi dell'articolo 46;

f) i nuovi medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni, fatto salvo che, il Ministero della salute, sulla base delle evidenze documentali a corredo della richiesta di immissione in commercio, abbia accertato che non si applicano i criteri previsti alle precedenti lettere a) b) e c); fatto salvo quanto attualmente stabilito dal Ministero della salute nella relativa autorizzazione alla immissione in commercio.

6. La RNR veterinaria:

- si compone di un unico foglio;
- ha una validità di 15 giorni dalla data della sua compilazione e viene ritirata dal farmacista all'atto della dispensazione.

Qualora i medicinali di cui al precedente comma 5 siano prescritti per gli animali destinati a produrre alimenti o per i cavalli da sella, deve essere utilizzata la ricetta non ripetibile particolare (RNRP).

7. Le modalità di approvvigionamento dei medicinali veterinari di cui al comma 5 del presente articolo, mediante RNR, sono le seguenti:

a) il medico veterinario:

- redige la RNR e la consegna alla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;

b) il farmacista:

- riceve la RNR dalla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;
- ritira la RNR al richiedente la dispensazione;
- dispensa i medicinali veterinari;

8. Sono dispensati dietro presentazione di ricetta ripetibile veterinaria di seguito denominata RR:

a) medicinali veterinari destinati esclusivamente agli animali di affezione, in confezioni ad essi esclusivamente destinate;

b) medicinali veterinari destinati esclusivamente ai cavalli sportivi, in confezioni ad essi esclusivamente destinate;



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

fatto salvo quanto attualmente stabilito dal Ministero della salute nella relativa autorizzazione alla immissione in commercio.

9. La RR veterinaria:

- si compone di un unico foglio;
- è utilizzata per la prescrizione dei medicinali veterinari del comma 8 del presente articolo;
- ha una validità di 3 mesi dalla data della sua compilazione e può essere riutilizzata fino a 5 volte.

10. Le modalità di approvvigionamento dei medicinali veterinari di cui al comma 8 del presente articolo, mediante RR, sono le seguenti:

a) il medico veterinario:

- redige la RR e la consegna alla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;

b) il farmacista:

- riceve la RR dalla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;
- timbra la RR e la restituisce alla persona fisica o giuridica richiedente la dispensazione;
- dispensa i medicinali veterinari;
- alla quinta ripetizione ritira la RR al richiedente la dispensazione.

11. I medicinali veterinari SOP:

- ad azione antiparassitaria e disinfestante per uso esterno;
- destinati esclusivamente per il trattamento dei pesci d'acquario, degli uccelli domestici ornamentali da gabbia e da voliera e comunque non destinati a produrre alimenti, dei piccioni viaggiatori, degli animali da terrario, dei piccoli roditori;

possono essere venduti anche negli esercizi commerciali, fatto salvo quanto stabilito dal Ministero della salute nella relativa autorizzazione alla immissione in commercio.

12. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o persona da questi delegata, cede i campioni gratuiti di medicinali veterinari, contrassegnati da apposita dicitura indelebile "Campione ridotto - Vietata la vendita", esclusivamente ai medici veterinari iscritti all'albo professionale, previa registrazione della cessione medesima. La somministrazione e le registrazioni di detti campioni sono conformi a quanto previsto dal presente decreto.

L'allegato V al presente decreto riporta il fac-simile da utilizzarsi per la cessione dei campioni ridotti ai medici veterinari.

Detta cessione è conforme alla seguente procedura:

a) il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, o persona da questi delegata:

- compila il documento di cessione di consegna, in originale e copia, sulla quale sono riportati la dicitura campione gratuito, la denominazione del medicinale veterinario, la presentazione ed il numero di pezzi consegnati;
- consegna i medicinali veterinari e il documento di cessione in originale;
- conserva il documento di cessione in copia.

b) il documento di cessione in originale giustifica la detenzione dei campioni ridotti da parte del medico veterinario.

13. I medicinali veterinari sono conservati secondo le modalità previste sull'etichetta dei medesimi.

14. Le rimanenze di medicinali veterinari, presentati in flaconi multidose o in confezioni multiple, conseguenti:

- al termine delle terapie;
- alla interruzione della terapia;
- alla modifica della terapia;

sono:

- conservate secondo modalità indicate sull'etichetta dei medesimi;
- somministrate previa ulteriore prescrizione medico veterinaria e registrate nel rispetto dei previsti obblighi di cui al presente decreto.

15. Il medico veterinario può consegnare la confezione di specialità medicinali veterinarie, da lui utilizzate per iniziare la terapia, alla persona fisica o giuridica che ha in cura gli animali, qualora detta terapia debba essere proseguita nelle more dell'acquisizione di tali medicinali da parte di detta persona.

Tale consegna è:

- formalizzata mediante ricetta, redatta dal medico veterinario medesimo;
- registrazione di detto trattamento, nel rispetto degli obblighi di cui al presente decreto.

16. I medicinali scaduti, detenuti dal medico veterinario o dalle persone fisiche e giuridiche che allevano e/o detengono animali:

- sono conservati in uno spazio, distinto da quello in cui sono conservati i medicinali da utilizzarsi, contraddistinto da un cartello avente la dicitura "medicinali veterinari destinati alla distruzione";
- sono smaltiti ai sensi della vigente normativa in materia di rifiuti speciali.

SOMMINISTRAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI E REGISTRAZIONE DEI TRATTAMENTI

Articolo 45

1. L'articolo 3, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336 è sostituito dal seguente:

"Articolo 3

È vietata, per le sostanze di cui all'allegato II bis e, provvisoriamente, per le sostanze di cui all'allegato III bis:

a) la somministrazione di tali sostanze, mediante qualsiasi metodo, agli animali d'azienda e agli animali d'acquacoltura;

b) - la detenzione in un'azienda, di animali trattati di cui alla lettera a), eccetto sotto controllo ufficiale;

- l'immissione in commercio o la macellazione per il consumo umano di animali d'azienda, che contengono sostanze di cui agli allegati II bis e III bis, ovvero in cui sia stata constatata la presenza di tali sostanze, salvo che venga provato che detti animali sono stati trattati a norma degli articoli 4 e 5;

c) l'immissione in commercio per il consumo umano di animali d'acquacoltura cui sono state somministrate le sostanze sopracitate, nonché di prodotti trasformati provenienti da detti animali;

d) l'immissione in commercio delle carni degli animali di cui alle lettere b);

e) la trasformazione delle carni di cui alla lettera d)."

2. Nell'articolo 4, comma 1, lettera a), decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, sono soppressi i termini "estradiolo 17b"

3. L'articolo 5, comma 1, è sostituito dal seguente:

"1. In deroga all'articolo 3, lettera a), e fatto salvo l'articolo 2, è consentito il trattamento zootecnico con medicinali veterinari, autorizzati ai sensi del presente decreto:

a) ad azione estrogena (diversi dall'estradiolo-17 β e dai suoi derivati sotto forma di esteri), androgena o gestagena, recanti un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari; detti medicinali sono dispensati solo ai medici veterinari, che li detengono e li somministrano in via esclusiva;

b) degli avannotti d'acquacoltura, a scopo d'inversione sessuale, durante i primi tre mesi di vita con medicinali veterinari contenenti sostanze ad azione androgena; detti medicinali veterinari sono somministrati dal medico veterinario o sotto la sua responsabilità."

3. L'articolo 5, comma 2, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente:

"2. In deroga all'articolo 3, lettera a), e fatto salvo l'articolo 2 è autorizzata la somministrazione agli animali da azienda di medicinali veterinari contenenti estradiolo-17 β ed i suoi derivati sotto forma di esteri, autorizzati all'immissione in commercio ai sensi del presente decreto nei casi di:

- trattamento di macerazione fetale o di mummificazione fetale per i bovini;

oppure

- trattamento della piometra dei bovini.

In deroga all'articolo 3, lettera a), e fatto salvo l'articolo 2, il Ministero della salute può autorizzare l'immissione in commercio di medicinali veterinari contenenti estradiolo-17 β o i suoi derivati sotto forma di esteri, per la somministrazione ad animali da azienda.

4. All'articolo 5, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è aggiunto il seguente comma:

"7. In deroga gli articoli 3 e 5 comma 2, fatto salvo l'articolo 2, agli animali da azienda per i quali può essere certificato che l'estradiolo-17 β o i suoi derivati sotto forma di esteri sono stati somministrati per fini terapeutici o di trattamento zootecnico anteriormente al 14 ottobre 2004, si applicano le stesse disposizioni vigenti per le sostanze autorizzate a norma dell'articolo 4, punto 1, per quanto attiene all'uso terapeutico, e dell'articolo 5, per quanto attiene all'uso zootecnico"

5. L'articolo 7, comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente:

"1. qualora siano stati rispettate le condizioni di cui agli articoli 4 o 5 e i periodi di sospensione previsti nell'autorizzazione di immissione in commercio, è consentita:

- l'immissione sul mercato di animali destinati alla riproduzione o di animali riproduttori a fine carriera che nel corso di quest'ultima sono stati oggetto di uno dei trattamenti con medicinali veterinari contenenti le sostanze di cui ai suddetti articoli;

- l'apposizione della stampigliatura comunitaria sulle carni provenienti da detti animali."

6. All'articolo 8, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è aggiunto il seguente comma:

"3. La detenzione delle sostanze di cui agli articoli 2 e 3 è limitata alle persone fisiche o giuridiche autorizzate ai sensi della vigente normativa, per quanto riguarda l'importazione, la fabbricazione, il magazzino, la distribuzione, la vendita e la somministrazione"

7. La lettera a) di cui all'articolo 10, comma 1, sostituita dalla seguente

"a) di animali da azienda o d'acquacoltura

1) cui siano stati somministrati, per qualsiasi via o metodo, prodotti o sostanze di cui all'allegato II bis, elenco A;

2) cui siano state somministrate sostanze di cui all'allegato II bis, elenco B, e all'allegato III bis, salvo che tale somministrazione sia effettuata nel rispetto delle disposizioni e delle prescrizioni previste dagli articoli 4, 5, e 7 e nel rispetto dei periodi di sospensione ammessi nelle raccomandazioni internazionali;

b) delle carni o dei prodotti ottenuti da animali la cui importazione è vietata conformemente alla lettera a)."



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

8. Sono soggetti alla registrazione ai sensi degli articoli 4, comma 3 e 15 comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336:

- a) i medicinali veterinari prescrivibili con RNRP;
- b) i medicinali veterinari somministrati per i trattamenti di cui all'art 4, comma 1 e 5, comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336.

Non sono soggetti, in ogni caso, a registrazione i trattamenti con medicinali veterinari SOP, e con medicinali veterinari privi di tempo di sospensione, fatti salvi quelli ad azione immunizzante.

Le persone fisiche e giuridiche che allevano e/o detengono animali d'affezione e/o cavalli sportivi e quelle che allevano e/o detengono animali destinati a produrre alimenti per l'esclusivo autoconsumo non sono soggetti agli obblighi della registrazione dei trattamenti.

9. L'articolo 4, comma 3, Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336 è sostituito dal seguente comma:

"Il medico veterinario che ha praticato i trattamenti di cui al comma 1, entro 24 ore dalla loro esecuzione, annota su un registro vidimato dall'A.S.L. territorialmente competente:

- a) l'identificazione degli animali trattati;
- b) la denominazione del medicinale veterinario;
- c) la data della/e somministrazione/i o data di inizio e fine del trattamento;
- d) i tempi di sospensione;
- e) la natura terapeutica o zootecnica del trattamento, relativamente ai medicinali veterinari di cui agli artt. 4, comma 1, e 5 comma 1, decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336".

10. L'articolo 15, comma 1, decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente comma:

"la persona fisica o giuridica che ha praticato trattamenti terapeutici su animali destinati a produrre alimenti, con i medicinali veterinari diversi da quelli contenenti le sostanze di cui all'articolo 4 comma 1 e all'articolo 5, comma 1, li annota, entro 24 ore dalla loro esecuzione, su un registro che può essere quello di cui all'articolo 4 comma 3".

11. L'articolo 15, comma 2, decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente comma:

"Qualora la persona di cui al precedente comma, che ha effettuato il trattamento, non coincide con il medico veterinario che ha effettuato la relativa prescrizione, gli obblighi di registrazione di quest'ultimo sono assolti all'atto della compilazione della ricetta".

12. L'articolo 15, comma 3, decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente comma:

"Sul registro di cui al comma 1, che può essere quello di cui all'articolo 4, comma 3, conservato presso ciascuna sede di allevamento a cura delle persone fisiche e giuridiche che allevano e/o detengono animali, sono riportate le seguenti annotazioni:

- a) identificazione degli animali trattati;
- b) denominazione del medicinale veterinario;
- c) data della/e somministrazione/i o data di inizio e fine del trattamento;
- d) tempi di sospensione.

13. I trattamenti effettuati sui cavalli sportivi e sui cavalli da sella sono annotati ai sensi della decisione 93/623/CEE, come modificata dalla decisione 2000/68.

14. L'articolo 5, comma 4, decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336 è abrogato.

15. L'articolo 15 comma 6, lettera d), decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, è sostituito dal seguente:

"eventuali trattamenti con medicinali veterinari e mangimi medicati effettuati sugli animali durante i 28 giorni che hanno preceduto l'invio alla macellazione"

16. L'articolo 65, ultimo capoverso, DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 8 febbraio 1954, n. 320, è modificato come segue:

"Il Ministero della salute, le Regioni e le Province autonome possono stabilire che, in casi particolari, i dati riguardanti taluni trattamenti immunizzanti e talune inoculazioni diagnostiche, eseguiti dai medici veterinari liberi esercenti, siano comunicati all'A.S.L. territorialmente competente valendosi del modello 12, allegato al presente regolamento".

SOMMINISTRAZIONE OFF LABEL O IMPROPRIA DI MEDICINALI VETERINARI

Articolo 46

1. Qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati per una determinata patologia al fine di evitare inutili stati di sofferenza, un medico veterinario, o altra persona sotto la sua responsabilità, può somministrare ad uno o pochi animali:

- a) un medicinale veterinario il cui impiego sia autorizzato in Italia per un'altra specie animale per la stessa affezione o per altri animali della stessa specie, ma per un'altra affezione;
- b) in mancanza del medicinale di cui alla lettera a), un medicinale autorizzato in Italia per uso umano, esclusi i medicinali ad azione antibiotica e chemioterapica contenenti principi attivi immessi in commercio da meno di cinque anni; in ogni caso la dispensazione di detto medicinale per uso umano è ottenibile previa presentazione di ricetta non ripetibile;

c) in mancanza del medicinale di cui alla lettera b), ed entro i limiti imposti dalla normativa vigente, una preparazione estemporanea su formula magistrale o su formula officinale.

2. Relativamente alle cosiddette specie minori, nonché alle specie di animali esotici che non producono alimenti, l'espressione "ad uno o a pochi animali" deve intendersi riferita ad uno o più gruppi di soggetti da trattarsi con tali medicinali.

3. Relativamente agli animali destinati a produrre alimenti, si applica il comma 1 qualora:

- a) il medicinale che si intende somministrare contenga soltanto sostanze presenti in un medicinale veterinario autorizzato in Italia per tali specie;
- b) il veterinario responsabile di tale somministrazione specifichi un appropriato tempo d'attesa per tali animali.

I tempi di attesa specificati, a meno che non siano indicati sul medicinale impiegato per le specie interessate, non possono essere inferiori a quanto segue:

- 7 giorni per le uova;
- 7 giorni per il latte;
- 28 giorni per la carni di pollame e di mammiferi, inclusi grasso e frattaglie;
- 500 gradi/giorno per le carni di pesce.

Relativamente ai medicinali omeopatici veterinari il cui principio attivo sia contenuto in una concentrazione pari o inferiore a una parte per milione, il tempo d'attesa è ridotto a zero.

4. Il medico veterinario, qualora applichi le disposizioni del presente articolo, presso una determinata ragione sociale che alleva o detiene animali destinati a produrre alimenti:

a) tiene un'adeguata registrazione delle seguenti informazioni:

- ragione sociale proprietaria o detentrica degli animali;
- identificazione degli animali da trattare e loro numero;
- la data dell'esame clinico degli animali;
- la diagnosi clinica;
- denominazione dei medicinali veterinari prescritti;
- posologia;
- data della/e somministrazione/i o data di inizio e fine del trattamento;
- tempi di sospensione.

b) conserva la documentazione, relativa alle informazioni di cui alla lettera a) del presente comma, a disposizione delle autorità competenti, a fini d'ispezione, per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione.

Il Ministero della salute, può estendere questo obbligo a specie animali non destinate alla produzione di alimenti.

5. La somministrazione dei medicinali ad uso umano di cui al presente articolo è effettuata unicamente dal medico veterinario e ad essi non si applica quanto previsto ai sensi dell'articolo 44, comma 15.

6. Gli studi, ambulatori, le cliniche e gli ospedali veterinari, possono acquisire e detenere medicinali:

- ad uso umano per esclusivo uso ospedaliero umano esclusi gli antibatterici, purché non esistano in confezioni cedibili al pubblico;
- ad uso umano prescrivibili solo da uno specialista, ai sensi dell'articolo 8 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539.

7. Detti medicinali sono utilizzati:

- ai sensi di quanto previsto al presente articolo;
- esclusivamente nell'ambito interno alla struttura medesima;
- sotto il controllo del direttore sanitario.

8. L'approvvigionamento di medicinali di cui ai commi 5 e 6, avviene:

- previa presentazione di ricetta non ripetibile;
- attraverso i canali autorizzati di distribuzione del farmaco umano;
- attraverso le farmacie, relativamente a quelli prescrivibili solo da uno specialista, ai sensi dell'articolo 8 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539.

9. Il Ministro della salute, con proprio decreto sanità, definisce le categorie di medicinali ad uso umano a cui sono di applicabili i commi 5 e 6 nonché il cui utilizzo deve avvenire secondo particolari modalità. Nelle more della emanazione di tale decreto restano vigenti le disposizioni di cui al regolamento stabilito con D.M. 16 maggio 2001, n. 306, per quanto compatibili.

USO DI MEDICINALI VETERINARI NON AUTORIZZATI IN ITALIA DA PARTE DI MEDICI VETERINARI CHE ESERCITANO LA PROFESSIONE IN ALTRI STATI MEMBRI DELLA U.E.

Articolo 47

1. In deroga agli articoli 5 e 44, comma 7, i medici veterinari abilitati all'esercizio della professione nella U.E., che esercitano la professione nel territorio italiano, possono introdurre, detenere e somministrare agli animali quantitativi di medicinali veterinari non autorizzati in Italia, purché ricorrano le seguenti condizioni:

- a) l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli 4, 7 e 8 sia stata rilasciata dalle autorità competenti dello Stato membro in cui il medicinale veterinario è stabilito;
- b) i medicinali veterinari siano trasportati dal veterinario nell'imballaggio d'origine del produttore;



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- c) i medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti abbiano una composizione qualitativa e quantitativa identica, in termini di sostanze attive, a quella dei prodotti il cui impiego è autorizzato a norma degli articoli 4, 7 e 8 nello Stato membro ospitante;
 - d) il veterinario che presta servizi in un altro Stato membro si tenga al corrente delle buone prassi veterinarie seguite in detto Stato membro. Egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che non si possa ragionevolmente ritenere che egli sappia che, per osservare queste buone prassi veterinarie, dovrebbe essere indicato un tempo di attesa più lungo;
 - e) il veterinario non fornisca alcun medicinale veterinario al proprietario od al custode degli animali trattati;
 - f) il veterinario sia tenuto a registrare 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 a fini d'ispezione per almeno tre anni;
 - g) la gamma e la quantità di medicinali veterinari detenuti dal veterinario non superino quelle generalmente necessarie per le esigenze quotidiane di una buona prassi veterinaria.
2. Sono comunque esclusi da detta deroga i medicinali veterinari ad azione immunologica.

TITOLO VII FARMACOVIGILANZA Articolo 48

1. È istituito il Sistema nazionale di farmacovigilanza avente le seguenti finalità:
- a) emanare le opportune decisioni normative riguardanti i medicinali veterinari autorizzati nella Comunità;
 - b) raccogliere delle informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari sugli animali e su soggetti umani, e per valutare scientificamente tali informazioni;
 - c) correlare le informazioni ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari;
 - d) valutare tutte le informazioni relative alla diminuzione di efficacia dei medicinali ed al loro uso improprio, la validità dei tempi di attesa, gli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali.

Tali informazioni sono interpretate alla luce delle linee guida della Commissione Europea.

2. Detto sistema fa capo al Ministero della salute e si compone di:
- a) Direzione generale della sanità pubblica veterinaria, degli alimenti e della nutrizione;
 - b) Centri di farmacovigilanza veterinaria.
3. La D.G.S.V.A.:
- a) coordina i flussi informativi adottando ogni necessario provvedimento al fine di agevolarli;
 - b) mantiene i rapporti con l'EMEA, con i sistemi di farmacovigilanza degli altri paesi U.E., con i gli organismi internazionali terzi;
 - c) comunica all'EMEA, ai Centri, alla Commissione, ed al titolare dell'immissione in commercio ogni notizia ricevuta in merito a presunti gravi effetti collaterali negativi osservati su animali o su soggetti umani, entro quindici giorni;
 - d) attiva ogni strategia od azione ritenuta utile a migliorare e ad implementare il sistema predispone piani nazionali di controllo ordinari e straordinari, di medicinali veterinari autorizzati alla immissione in commercio e regolarmente in vendita con particolare riguardo a quelli ad azione immunologica previa consultazione dei Centri di farmacovigilanza;
 - e) promuove e coordina studi e ricerche sull'impiego dei medicinali, sulla epidemiologia avvalendosi del supporto dell'I.S.S.;
 - f) redige un rapporto annuale sullo stato del sistema di farmacovigilanza, a livello nazionale che trasmette ai CFV ;
4. Le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano, istituiscono i CFV, o ne affidano le funzioni alla struttura veterinaria regionale. Sono fatte salve le competenze delle regioni a statuto speciale e delle provincie autonome di Trento e di Bolzano affidate loro dai rispettivi statuti. I CFV si avvalgono di:
- a) gli Istituti zooprofilattici Sperimentali;
 - b) le facoltà universitarie di medicina veterinaria e di farmacia;
 - c) ogni altra istituzione, pubblica o privata, specializzata in materia di farmacovigilanza;
5. I CFV, al fine di stabilire l'eventuale nesso di causalità tra la somministrazione del medicinale veterinario e l'effetto collaterale negativo avvertatosi:
- a) raccolgono e valutano le segnalazioni pervenute;
 - b) dispongono ogni eventuale indagine al fine di acquisire ogni ulteriore elemento utile alla sua valutazione avvalendosi, tra l'altro, sia dell'autore della segnalazione, sia del titolare della A.I. C.;

- c) dispongono eventuali indagini cliniche, anatomoistopatologiche o analitiche al fine di acquisire ogni ulteriore elemento utile;
- d) trasmettono alla Direzione ogni evidenza in merito a quanto esperito.

Articolo 49

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.

Detta persona è responsabile di quanto segue:

- a) l'istituzione e il 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 affinché siano a disposizione almeno in un unico luogo nel territorio comunitario;
- b) l'elaborazione per le autorità competenti delle relazioni di cui all'articolo 50, nella forma stabilita dalle disposizioni comunitarie;
- c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta del Ministero della salute 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) la 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-immissione in commercio.

Articolo 50

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a registrare in modo dettagliato tutti i presunti effetti collaterali negativi osservati nel territorio comunitario o in un paese terzo ed in particolare registra e notifica immediatamente, e comunque entro quindici giorni di calendario da quando ne ha avuto notizia alla D.G.S.V.A.:

- a) qualunque presunto grave effetto collaterale negativo osservato su animali o su soggetti umani correlato all'uso di medicinali veterinari, di cui è venuto a conoscenza, al Ministero della salute dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento;
- b) all'EMEA ed alle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale veterinario è stato autorizzato tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi verificatesi nel territorio di un paese terzo;
- c) tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi e gli effetti collaterali negativi su soggetti umani, verificatisi nella Comunità relativi ai medicinali veterinari disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure di riconoscimento reciproco e relativi ai medicinali veterinari per i quali è fatto riferimento alle procedure di cui all'articolo 11, comma 1, lettera b).

2. Fatte salve eventuali altre prescrizioni che condizionano il rilascio dell'autorizzazione, è fatto obbligo di presentare alla Direzione rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che contengono una valutazione scientifica dei vantaggi e dei rischi del medicinale veterinario in questione e le informazioni sugli effetti collaterali negativi, come da schema seguente:

- a) immediatamente su richiesta della direzione;
- b) ogni sei mesi per i primi due anni dal rilascio dell'autorizzazione;
- c) ogni anno per i seguenti due anni;
- d) ogni cinque anni in coincidenza del primo rinnovo dell'autorizzazione.

Articolo 51

I medici veterinari, i farmacisti e gli operatori sanitari segnalano:

- il riscontro di eventuali effetti collaterali negativi;
- il sospetto di eventuali diminuzioni di efficacia;

di cui all'articolo 1, commi 25, 26, 27, 28, 29 alla Direzione ed al Centro di farmacovigilanza territorialmente competente.

Tali segnalazioni, redatte conformemente al modello allegato III al presente decreto, sono effettuate di norma:

- entro 3 giorni lavorativi nei casi di gravi effetti collaterali negativi sull'animale e sullo uomo;
- entro 6 giorni lavorativi negli altri casi.

Articolo 52

La D.G.S.V.A. adotta ogni opportuna misura per agevolare i medici veterinari, i farmacisti e gli altri professionisti nella segnalazione di qualsiasi presunto effetto collaterale negativo inerente medicinali veterinari.

Articolo 53

1. Il Ministero della salute, a seguito della valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza nel settore veterinario, qualora ritenga necessario sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione per limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare la posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza, informa immediatamente l'EMEA,



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

gli altri Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Il Ministero della salute in caso di urgenza può sospendere l'autorizzazione di un medicinale veterinario a condizione che informi l'EMA, la Commissione e gli altri Stati membri entro il giorno lavorativo seguente quello della sospensione.

TITOLO VIII

VIGILANZA E CONTROLLI

Articolo 54

1. Il Ministero della salute vigila sulla fabbricazione dei medicinali veterinari ed accerta il rispetto della normativa disponendo:

- ispezioni degli stabilimenti di fabbricazione e dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, dell'esecuzione di controlli, con cadenza triennale;
- il prelievo di campioni;
- il controllo della documentazione relativa all'oggetto delle ispezioni acquisendone copia se necessario.

2. In particolare adotta tutte le opportune disposizioni affinché i processi di fabbricazione impiegati nella produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica siano totalmente convalidati e assicurino la costanza qualitativa dei lotti.

3. Relativamente a ciascuna delle ispezioni di cui al comma 1, è redatta una apposita relazione in merito all'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione stabiliti dalla UE, o in subordine dall'OMS. Detta relazione è notificata in copia al legale rappresentante la ragione sociale autorizzata alla fabbricazione ed alla immissione in commercio e trasmessa ad ogni competente autorità di altro stato membro della U.E. che ne faccia richiesta.

4. Le spese relative alle ispezioni:

- per il rilascio dell'autorizzazione degli stabilimenti di fabbricazione;

- per la verifica del mantenimento dei requisiti;

sono a carico delle persone fisiche o giuridiche titolari dello stabilimento ispezionato, da calcolarsi in base alle disposizioni sulle indennità di missione e sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale dipendente dello stato.

Articolo 55

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, forniscono la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale veterinario e/o sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi previsti per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica presenta al Ministero della salute, su richiesta del medesimo, copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

3. Il titolare di detta autorizzazione all'immissione in commercio si assicura della conservazione, in quantità sufficiente e almeno sino alla data di scadenza, di campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali veterinari ad azione immunologica. Detti campioni sono forniti rapidamente alle competenti autorità, addette alla vigilanza ed al controllo, che ne facciano richiesta.

Articolo 56

Il Ministero della salute può richiedere:

1. al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario ad azione immunologica di sottoporre al controllo di un laboratorio, individuato dal Ministero medesimo, campioni prelevati dai lotti del prodotto finito confezionato o meno affinché siano esaminati prima di essere messi in commercio.

2. di effettuare il controllo di un lotto di medicinale veterinario ad azione immunologica fabbricato in un altro Stato membro, controllato dalla competente autorità del medesimo Stato o di un altro Stato membro, e dichiarato conforme alle specifiche nazionali, soltanto:

- previo esame dei resoconti di controllo del lotto in questione;
- previa notificazione alla Commissione;
- qualora la differenza delle condizioni veterinarie tra i due Stati membri interessati lo giustifichi.

3. Il controllo, di cui al comma 2, è completato entro sessanta giorni dal ricevimento dei campioni ed i relativi esiti sono notificati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro il medesimo termine. Nel caso in cui per espletare detto controllo siano necessari più di sessanta giorni il Ministero della salute ne informa la commissione.

Articolo 57

Il Ministero della salute:

1. sospende, revoca o rifiuta l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario nei casi seguenti:

- è nocivo alle condizioni d'impiego indicate nell'istanza di autorizzazione o successivamente;

b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) 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 è insufficiente;

e) è presentato per un uso vietato in forza di altre disposizioni comunitarie.

Tuttavia, in attesa della disciplina comunitaria, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della sanità pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;

f) sono erronee le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma degli articoli 10, articolo 11, comma 1, e articolo 20;

g) non sono stati effettuati i controlli di cui all'articolo 55, comma 1;

h) non è stato rispettato l'obbligo di cui all'articolo 19, comma 2 lettera f).

2. può sospendere o revocare l'autorizzazione alla immissione in commercio qualora sia accertato quanto segue:

a) non sono state modificate, in conformità dell'articolo 20, commi 1 e 5, le informazioni figuranti nel fascicolo a norma degli articoli 10, 11, comma 1;

b) non sono stati portati a conoscenza delle autorità competenti gli elementi nuovi di cui all'articolo 20, comma 3.

Articolo 58

1. fatto salvo il disposto dell'articolo 57, il Ministero della salute vieta la distribuzione di un medicinale veterinario ne ordina il ritiro dal commercio nei casi seguenti:

a) è nocivo alle condizioni di impiego indicate all'atto dell'istanza di autorizzazione o successivamente, a norma dell'articolo 20, comma 5;

b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) 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 è insufficiente;

e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'articolo 55, comma 1, o non sono stati rispettati altri obblighi o condizioni relativi al rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione.

2. può limitare il divieto di distribuzione ed il ritiro dal commercio ai soli lotti di fabbricazione oggetto di contestazione.

3. sospende o revoca l'autorizzazione di fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando viene meno una delle condizioni previste per la sua concessione.

4. in caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da paesi terzi, oltre alle misure previste al comma 3, può:

- sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali veterinari da paesi terzi;

- sospendere o revocare l'autorizzazione di fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

Articolo 59

1. I Servizi di igiene degli allevamenti e delle produzioni zootecniche delle AA.SS.LL. vigilano:

- sulla immissione in commercio;

- sul commercio all'ingrosso;

- sul commercio all'ingrosso delle sostanze attive;

- sulla dispensazione in farmacia;

- sulla dispensazione presso i grossisti;

- sulla somministrazione agli animali;

e comunque su ogni eventuale altra fase della distribuzione e della somministrazione del medicinale veterinario e delle sostanze attive.

2. L'A.S.L. territorialmente competente esegue periodiche ispezioni degli impianti in cui sono effettuate le attività di cui al comma 1.

3. Le Regioni e le Province autonome programmano, pianificano, coordinano e verificano, l'attività di cui al comma 1, mediante la predisposizione di piani annuali. Detti piani sono pubblicati, a cura delle Regioni e delle Province autonome, sui rispettivi bollettini ufficiali, entro il 31 dicembre dell'anno precedente a quello a cui si riferiscono.

Articolo 60

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

Articolo 61

SANZIONI

Per la violazione degli articoli:

- 4 e 5, comma 1 (immissione in commercio);

- 7 e 8 (immissione in commercio temporanea);

- 14 (immissione in commercio medicinali veterinari omeopatici);



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

si applica la pena dell'arresto da tre mesi a tre anni o la pena della ammenda da 10.000 a 60.000.

Per la violazione degli articoli:

- 25 (autorizzazione alla fabbricazione);

- 69, comma 3 (adesione banca dati);

si applica la sanzione amministrativa da 5.000 a 30.000.

Per la violazione degli articoli:

- 28, comma 1 (persona qualificata del fabbricante);

- 41, comma 1 (autorizzazione commercio all'ingrosso medicinali veterinari);

- 42, comma 1 (autorizzazione commercio all'ingrosso sostanze attive);

- 43, commi 10 e 11 (autorizzazione commercio all'ingrosso e al dettaglio medicinali veterinari);

- 49 (addebiato alla farmacovigilanza);

- 50 (aggiornamenti farmacovigilanza e sicurezza);

si applica la sanzione amministrativa da 2.500 a 15.000.

Per la violazione degli articoli:

- 27, lettera e) (dati a disposizione della persona qualificata del fabbricante);

- 27, lettera g) (registrazione transazioni in entrata ed in uscita del fabbricante);

- 31, comma 1 (obblighi della persona qualificata);

- 34 (etichettatura);

- 35 (etichettatura fiale e recipienti diversi dalle fiale);

- 36 (etichettatura in mancanza di imballaggio mancanza di imballaggio esterno);

- 41, comma 3 (registrazione transazioni in entrata ed in uscita del grossista di medicinali veterinari);

- 42, comma 3 (vendita sostanze attive);

- 42, comma 5 (registrazione transazioni in entrata ed in uscita del grossista di sostanze attive);

- 43, comma 6 (dispensazione con emissione obbligatoria fattura);

Si applica la sanzione amministrativa da 1.250 a 7.500.

Per la violazione degli articoli:

- 47 (uso medicinali veterinari autorizzati in paese membro);

Si applica la sanzione amministrativa da 600 a 3600.

Per la violazione degli articoli:

- 46, comma 7 (impiego medicinali uso ospedaliero);

- 46, comma 8 (approvvigionamento medicinali uso ospedaliero);

si applica la sanzione amministrativa da 300 a 1800.

Per la violazione degli articoli:

- 43, commi 7 e 8 (giustificazione detenzione);

Si applica la sanzione amministrativa da 150 a 900.

Per la violazione degli articoli:

- 46, comma 3 (indicazione tempi di sospensione uso improprio);

Si applica la sanzione amministrativa da 75 a 450.

Per la violazione degli articoli:

- 44, comma 16 (detenzione medicinali scaduti);

Si applica la sanzione amministrativa da 50 a 300.

Per la violazione degli articoli:

- 43, comma 2 (compilazione ricetta);

- 45, commi 8, 9, 10, 12 (registrazione trattamenti);

- 46, comma 4 (registrazione trattamenti uso improprio);

- 51 (effetti collaterali non previsti e diminuita efficacia);

Per la violazione di ogni altro adempimento:

Si applica la sanzione amministrativa da 25 a 150

TITOLO IX

COMITATO PERMANENTE

Articolo 62

Il Ministero della salute per adeguare l'allegato I al progresso tecnico-scientifico adotta le necessarie modificazioni secondo le procedure comunitarie.

TITOLO X

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 63

Il Ministero della salute comunica agli altri Stati membri le informazioni atte segnatamente a garantire l'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione di fabbricazione, o per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Su domanda motivata il Ministero della salute comunica immediatamente le relazioni previste dall'articolo 54, comma 3, agli altri Stati membri. Se lo Stato membro destinatario, dopo l'esame delle relazioni, ritiene di non poter accettare le conclusioni delle autorità competenti dello Stato membro in cui la relazione è stata redatta, esso comunica alle competenti autorità interessate la decisione e i motivi della stessa, con facoltà di richiedere informazioni supplementari. Gli Stati membri interessati si adoperano per giungere ad un accordo. Se necessario, in caso di grave disaccordo, la Commissione è informata da uno degli Stati membri interessati.

Articolo 64

1. Il Ministero della salute porta immediatamente a conoscenza dell'Agenzia le decisioni e le relative motivazioni in merito all'autorizzazione all'immissione in commercio, al rifiuto o alla revoca della medesima, all'annullamento di dette decisioni di rifiuto o di revoca, al divieto di distribuzione, al di ritiro dal commercio.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio notifica immediatamente agli Stati membri interessati qualunque suo intervento volto a sospendere l'immissione in commercio di un medicinale veterinario od a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale intervento qualora questo riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della sanità pubblica. Gli Stati membri provvedono a che queste informazioni siano immediatamente portate all'attenzione dell'Agenzia.

3. Il Ministero della salute assicura che siano immediatamente comunicate alle organizzazioni internazionali competenti in materia, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate circa le iniziative di cui ai commi 1 e 2 che possano incidere sulla tutela sanitaria in paesi terzi.

Articolo 65

Il Ministero della salute comunica agli altri stati membri ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici veterinari fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità e in particolare le informazioni di cui agli articoli 63 e 64.

Articolo 66

1. il Ministero della salute, su richiesta di un fabbricante, di un esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore, certifica che un fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione di fabbricazione alle seguenti condizioni:

a) tiene conto delle disposizioni amministrative vigenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità;

b) nel caso di medicinali veterinari destinati all'esportazione che siano già autorizzati sul loro territorio del paese importatore, fornisce il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato conformemente all'articolo 16, comma 6 o, in assenza di questo, un documento equivalente.

2. Il fabbricante che non sia in possesso di un'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce al Ministero della salute ai fini del rilascio del certificato di cui al comma 1, una dichiarazione che illustra i motivi per cui detta autorizzazione non è disponibile.

Articolo 67

Le autorizzazioni all'immissione in commercio e le decisioni di revoca sono pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana

Articolo 68

I prodotti alimentari destinati all'alimentazione umana possono provenire da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali, fatto salvo che la Comunità abbia fissato limiti massimi residuali di cui al regolamento (CEE) n. 2377/90 e che sia stato fissato un adeguato tempo d'attesa per garantire il rispetto di detti limiti massimi negli alimenti.

Articolo 69

BANCA DATI NAZIONALE DEI MEDICINALI VETERINARI E DELLE SOSTANZE ATTIVE

1. È istituita la banca dati informatica nazionale dei medicinali veterinari e delle sostanze attive.

Detta banca è costituita dai dati relativi alle transazioni in entrata ed in uscita effettuate da:

a) fabbricanti di medicinali veterinari;

b) grossisti di medicinali veterinari;

c) grossisti di sostanze attive;

d) farmacisti.

2. La banca dati è realizzata, gestita ed aggiornata entro 24 mesi dall'entrata in vigore del presente decreto legislativo, a cura delle Associazioni categoria maggiormente rappresentative di ciascuna delle figure di cui al comma 1 del presente articolo.

È facoltà delle Associazioni di cui al comma precedente realizzare detta banca in forma singola, come banca dati di una singola associazione, o in forma associata, come banca dati di due o più associazioni.

Detta banca dati è diretta da un responsabile individuato dalle Associazioni, o dall'Associazione, di cui al punto precedente, il cui nominativo è comunicato agli organismi di cui al comma 4 del presente articolo.

3. L'adesione a detta banca dati, delle persone fisiche o giuridiche di cui al comma 1 del presente articolo, è obbligatoria e comporta:

a) la fornitura dei dati relativi alle transazioni in entrata ed in uscita, già registrate ai fini fiscali, riportanti almeno i seguenti dati:

- fornitore (cognome e nome /ragione sociale, località, indirizzo, codice fiscale/partita IVA);

- destinatario (cognome e nome /ragione sociale, località, indirizzo, codice fiscale/partita IVA);



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- descrizione del bene (denominazione del medicinale veterinario, confezione/presentazione, numero del lotto di fabbricazione, qualora rilevabile con sistemi ottici)

- quantità del bene;

b) la trasmissione di detti dati con cadenza mensile entro il quindicesimo giorno del mese successivo a quello di riferimento;

c) l'accesso ai dati, in forma aggregata ed anonima, da utilizzarsi ai fini aziendali, commerciali, per ed ogni altro uso consentito ai sensi di legge;

d) per i fabbricanti di medicinali veterinari l'assolvimento degli obblighi di cui articolo 27, lettera g) del presente decreto e di cui all'articolo 8, comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336;

f) per i grossisti di medicinali veterinari l'assolvimento degli obblighi di cui articolo 41, comma 3, del presente decreto e di cui all'articolo 8, comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336;

g) per i grossisti di sostanze attive l'assolvimento degli obblighi di cui articolo 42, comma 5, del presente decreto e di cui all'articolo 8, comma 1, Decreto Legislativo 4 agosto 1999, n. 336;

h) per i farmacisti che effettuano la dispensazione, l'esenzione dall'obbligo di cui all'articolo 44, comma 3, lettera b), quinto trattino, del presente decreto.

4. Accedono ai dati in forma integrale, esclusivamente i seguenti organismi di vigilanza e controllo:

- Ministero della salute;

- Regioni e Province Autonome;

- CC. N.A.S.;

- Guardia di Finanza;

- Polizia di Stato.

Ciascun organismo di vigilanza e controllo individua un responsabile di tale accesso.

5. possono accedere ai dati in forma aggregata ed anonima, le persone fisiche e giuridiche preventivamente autorizzate dalla Associazione di categoria.

6. l'associazione di categoria e gli aventi diritto di accesso alla banca dati sono vincolati al rispetto di quanto previsto ai sensi della Legge 675/ 1996 e successive modifiche; ogni violazione è perseguita ai sensi di legge.

Articolo 70

ANAGRAFE DEI GROSSISTI DI MEDICINALI VETERINARI E DEI GROSSISTI DI SOSTANZE ATTIVE

1. È istituita l'anagrafe informatizzata dei grossisti di medicinali veterinari e dei grossisti di sostanze attive.

2. L'anagrafe di cui al comma 1, è realizzata, a cura della Regione e delle Provincia autonoma territorialmente competente entro 1 anno dall'entrata in vigore del presente decreto legislativo ed è gestita ed aggiornata a cura delle medesime.

3. La Regione, o la Provincia autonoma territorialmente competente, attribuisce a ciascun impianto adibito al commercio all'ingrosso un codice identificativo unico e irripetibile composto da:

- due cifre per il codice dello Stato italiano IT;

- tre cifre per il codice ISTAT del comune dove è ubicato l'impianto;

- due cifre per la sigla della provincia;

- tre cifre per il numero progressivo unico assegnato all'impianto.

4. Relativamente a ciascun grossista devono essere registrati i seguenti dati:

a) Cognome e Nome o Ragione Sociale

b) legale rappresentante;

c) sede legale e/o amministrativa;

d) CAP, località, indirizzo, recapito telefonico, e-mail della sede legale o amministrativa;

e) codice fiscale e partita IVA;

f) sedi operative dell'impianto;

g) CAP, località, indirizzo, recapito telefonico, e-mail della sede operativa dello impianto;

h) Cognome e Nome del responsabile sanitario dell'impianto;

i) tipo di autorizzazione o autorizzazioni dell'impianto e cioè:

- grossista di medicinali veterinari, articolo 41 del presente decreto;

- grossista di medicinali veterinari autorizzato alla vendita diretta, articolo 43 del presente decreto;

- grossista di sostanze attive, articolo 42 del presente decreto;

- grossista di sostanze attive Decreto Legislativo 538/92.

l) codice identificativo di cui al comma 3.

Le Regioni e le Province autonome pubblicano ogni anno sui rispettivi bollettini gli elenchi dei grossisti registrati all'anagrafe di cui al comma 1.

5. I dati di cui al comma 4 sono trasmessi da ciascun grossista alla Regione territorialmente competente per la sede dell'impianto entro 180 giorni dall'entrata in vigore del presente decreto legislativo.

TITOLO XI

DISPOSIZIONI FINALI

Articolo 71

I decreti legislativi 119/1992, 66/1993, 47/1997, 71/2003 sono abrogati e sostituiti dal presente decreto.

Gli articoli 12, 13, 15, l'articolo 17, commi 1, 2, 4 e l'articolo 18, di cui al regolamento stabilito con D.M. 16 maggio 2001, n. 306 sono abrogati. Restano vigenti le rimanenti disposizioni di cui al regolamento stabilito con D.M. 16 maggio 2001, n. 306, per quanto compatibili con il presente decreto legislativo.

Il decreto 28 settembre 1993, "approvazione del modello di ricetta medico veterinaria è abrogato.

Articolo 72

Il presente decreto entra in vigore il trentesimo giorno successivo alla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Articolo 73

Il Presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica Italiana.

E fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì xx xx 2004

Presidente della Repubblica
Presidente del consiglio dei Ministri
Ministro della salute
Ministro delle politiche comunitarie
Ministro dell'economia
Ministro delle attività Produttive
Ministro degli affari regionali

Visto: il Guardasigilli



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, D'INNOCUITÀ, PRECLINICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI INTRODUZIONE

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo dell'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio in virtù degli articoli 12 e 13, comma 1, 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.

L'istanza 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 all'immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente al Ministero della salute tutte le informazioni che non erano contenute nell'istanza iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischi/benefici.

Gli Stati membri si adoperano affinché tutte le prove sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito dalla direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

Le disposizioni del titolo I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Le disposizioni del titolo II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

TITOLO I

Requisiti dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica

PARTE 1

Sommario del fascicolo

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale veterinario che forma oggetto dell'istanza deve essere identificato mediante la denominazione del medicinale, la denominazione della o delle sostanze attive, 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) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed il titolo dei fascicoli di cui si compone l'istanza 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'articolo 44, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14.

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

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 15, commi 2 e 3, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione tossico-farmacologica 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 di uno 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'articolo 12, comma 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa

Per "composizione qualitativa" di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:

- della o delle sostanze attive,
- 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, 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 medicinale.

2. Per "termini usuali" impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c):

- per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno 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 Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione(2).

3. Composizione quantitativa

3.1. Per indicare la "composizione quantitativa" delle sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva 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 una 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 dell'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 sostanza attiva 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 sostanza attiva contenuta nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato,



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- 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 ciascuna sostanza attiva per unità di misura.

3.2. Le sostanze attive allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.

3.3. Nel caso di medicinali contenenti una sostanza attiva che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato in uno Stato membro, la quantità di una sostanza attiva formata da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso della sostanza attiva presente nella molecola. Successivamente, la composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati negli Stati membri sarà espressa nello stesso modo per la stessa sostanza attiva.

4. Sviluppo dei medicinali

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 FABBRICAZIONE

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente all'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d), 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, l'indicazione del processo di sterilizzazione e/o delle procedure asettiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Ai fini del presente comma, per "materie prime" s'intendono tutti i componenti dei medicinali nonché, se

necessario, il recipiente, quali sono menzionati alla sezione A, punto 1.

Nel caso di:

- una sostanza attiva che non è descritta nella farmacopea europea né nella farmacopea di uno Stato membro, oppure

- una sostanza attiva descritta nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro fabbricata con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato della qualità, fabbricata 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 della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale 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 l'istanza di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, comprendono i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per le sostanze attive, 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, ogni Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i). 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 di uno degli 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 nell'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio. 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 uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella farmacopea europea né in una farmacopea nazionale, 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 alla sezione 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 di un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, 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 dell'istanza, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale 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 principali componenti 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 sostanze attive iscritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

- forma cristallina e coefficienti di solubilità,

- dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione,

- stato di solvatazione,

- coefficiente di separazione olio/acqua(3).

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

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengano 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



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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 avvertenti per materie prime quali semenze, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, i 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.

D. 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 alle ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea".

E. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, 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 del medicinale alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio delle sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

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 fabbricazione.

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, il lotto 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 di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

L'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto 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 dell'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, 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 di uno 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, nella farmacopea nazionale di uno 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, ogniqualvolta 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 degli 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 della o delle sostanze attive; queste analisi sono effettuate anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

1.2. Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive

L'identificazione e il dosaggio della o delle sostanze attive devono essere eseguiti su un campione rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Salvo debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di sostanza attiva 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 sostanza attiva nel prodotto finito, per tutto il periodo di validità proposto.

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive, numerose o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate 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 del medicinale 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 alla sezione B risulti un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale, 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 componenti dell'eccipiente Nella misura in cui ciò sia necessario, i componenti 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 componente 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 all'immissione in commercio, 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.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere f) e i), 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

Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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 studio dei residui

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1, 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 del Consiglio, del 18 dicembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove nelle sostanze chimiche(4) e nella direttiva 88/320/CE del Consiglio, del 9 giugno 1988 concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio(5).

A. PROVE DI INNOCUITÀ**Capitolo I**

Esecuzione delle prove

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 all'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 una sostanza attiva.

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 eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il farmaco, devono 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 da tutte le osservazioni pertinenti effettuate durante 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 l'animale di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzatore 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 non destinati alla produzione di

alimenti, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio, prova che può essere sostituita 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 correlati 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 del presente decreto legislativo, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel 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 I, 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 destinati alla produzione di alimenti, 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 destinati alla produzione di alimenti, 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 destinati alla produzione di alimenti 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 rivelare 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

Sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali vengono richieste per le sostanze cui sono esposti esseri umani:



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- 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 studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni 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 esseri umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2. Eventuali effetti sui microrganismi 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 componenti 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 negativi) 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 all'immissione in commercio di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'articolo 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1.

5.3. Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive 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, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti 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 fisico-chimiche, 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 rivelarsi 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, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose(6), qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sulle sostanze attive 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 in 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 molecolare,

- 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 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; 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 collaterali negativi, 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 e proposte relative al margine di sicurezza ed alla 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 negativi 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



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

Ai fini del presente decreto legislativo, per "residui" si intendono tutte le sostanze attive o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è stato 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 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 consigliate di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, 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 somministrato 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 o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dall'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 rivelazione 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 rivelazione,
- limite di quantità,
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio,
- sensibilità alle interferenze.

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

b) l'identificazione dettagliata del medicinale 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 dell'istanza di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1, sono forniti in conformità delle disposizioni della presente parte.

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 della sostanza attiva tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali negativi. 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 della sostanza attiva.

Tale sperimentazione deve essere tanto più approfondita quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti collaterali negativi.

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 negativi. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2. Farmacocinetica

Nel caso di una nuova sostanza attiva, 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 o 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



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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 se riguardano un certo numero di animali 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 del presente decreto legislativo, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione delle sostanze attive 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'articolo 13, comma 1.

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 negativi 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 negativi nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove cliniche 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 per iscritto 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 degli articoli 58, 59 e 60 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, 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 il 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 quantità 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 al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);
- j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;
- k) tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;
- l) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione dell'istanza; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la messa 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 p) deve essere giustificata.

Il titolare dell'autorizzazione all'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 5 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 la sostanza attiva in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;

d) la frequenza degli effetti collaterali negativi 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 delle loro età della loro condizioni di

stabilizzazione 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 delle sue sostanze attive somministrate 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 dell'istanza deve essere identificato mediante il nome, il nome delle sostanze attive, 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) della o

delle sostanze attive], 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 l'istanza 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 immunologico veterinario, ai sensi dell'articolo 44 (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'articolo 14, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto

illustrativo, se richiesto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 15, commi 2 e 3, 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 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 fabbricazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno 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'articolo 12, comma 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Composizione qualitativa. Per "composizione qualitativa" di tutti i componenti del medicinale immunologico veterinario s'intende la designazione o la descrizione:

- della o delle sostanze attive,

- dei componenti dei coadiuvanti,

- dei costituenti dell'eccepiante, 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 12, comma 3, lettera c):

- per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per le sostanze di questo tipo, 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



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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.

3. Composizione quantitativa

Per indicare la "composizione quantitativa" delle sostanze attive di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto e il peso proteico specifico, 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'eccezione, il peso ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste alla sezione B.

Nei casi in cui è stata definita l'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 dell'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, dei componenti e del recipiente, 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 FABBRICAZIONE DEL PRODOTTO FINITO

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente all'istanza di autorizzazione per l'immissione sul mercato, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d), 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 comma, 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 della sostanza attiva sono considerati come un singolo materiale di partenza.

Nel caso di:

- una sostanza attiva che non è descritta nella farmacopea europea né nella farmacopea di uno Stato membro, oppure

- una sostanza attiva descritta nella farmacopea europea o nella farmacopea di uno Stato membro, fabbricata con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato della qualità, fabbricata 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 della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale 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 l'istanza di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, 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, ciascuno Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i). 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 farmacopea nazionale, 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 coloranti debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE. Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nell'istanza

di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, 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 di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella farmacopea europea né in una farmacopea nazionale, 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 le sostanze attive, 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:

- descrizione dettagliata circa l'origine delle sostanze,

- descrizione dettagliata 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,

- descrizione dettagliata 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 attenuati è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

Se necessario, devono essere forniti campioni della materia prima di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché il Ministero della salute 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 alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici,



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

- 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 dell'istanza, 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.

D. 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 alle direttrici ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea".

E. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, 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.

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 1, 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 di uno 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 partita 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, ogniquale volta 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 della o delle sostanze attive
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 della o delle sostanze attive 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 delle sostanze attive numerose e in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate 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 componenti.

4. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente
Nella misura in cui ciò sia necessario i componenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi figurino nella lista allegata 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 componente 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 consistono 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 fabbricazione.

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 sia sul prodotto finale sfuso sia su ogni partita di prodotto finito 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.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere f) e g), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; 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 nel o 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 miscelazione

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 degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni della sezione B.

3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove di laboratorio siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nelle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE.

B. REQUISITI GENERALI

1. Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione.

2. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il massimo titolo o l'efficacia massima ai fini dichiarati nell'istanza.

3. I campioni da usare per le prove di sicurezza devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nell'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio.

C. PROVE DI LABORATORIO

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



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

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 e microscopici del sito d'iniezione. È necessario registrare altri dati obiettivi, quali 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 dalla 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 cui è destinato il farmaco. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche 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 cui è destinato il farmaco, 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 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 dagli 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, secrezioni 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 dei 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 cui è destinato il farmaco. 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 a cui è destinato il medicinale. 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 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 in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi. Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive o ai suoi metaboliti appropriati, tenendo conto:

- delle specie a cui è destinato il medicinale 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, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti 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 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 nell'istanza di autorizzazione alla commercializzazione.

2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo dell'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 1, 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 del protocollo 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 degli articoli 58, 59 e 60 si applicano, per analogia, ai 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.



Proposta di riordino D.Lgs. 119/92 e di recepimento Dir. 74/2003/CE (in azzurro)

2. Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali testimoni 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 cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino. Tutte le informazioni 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 innescente 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 nell'istanza.

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 nell'istanza di autorizzazione all'immissione in commercio.

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 cui è destinato il farmaco 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 organismi "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 di sommaro di cui alla sezione A.

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 datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie, ecc.;

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

7) il numero degli animali su cui le prove sono state 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 eventualmente intercorrenti;

10) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi 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 responsabile;

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 negativi osservati;

13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali 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) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

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

ALLEGATO II

“ALLEGATO II bis al Decreto Legislativo 4 agosto 1999

Elenco delle sostanze vietate:

Elenco A:

- tireostatici,
- stilbeni, derivati dello stilbene, loro sali ed esteri

Elenco B:

- estradiolo-17 β e suoi derivati sotto forma di esteri,
- sostanze β -agoniste.”

ALLEGATO III

“ALLEGATO III bis al Decreto Legislativo 4 agosto 1999

Elenco di sostanze vietate in via provvisoria:

Sostanze ad azione estrogena (diverse dall'estradiolo-17 β e dai suoi derivati sotto forma di esteri), androgena o gestagena.”