

D.Lgs. 6-4-2006 n. 193  
Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari.  
Pubblicato nella Gazz. Uff. 26 maggio 2006, n. 121, S.O.

**D.Lgs. 6 aprile 2006, n. 193 <sup>(1)</sup>.**

**Attuazione della [direttiva 2004/28/CE](#) recante codice comunitario dei medicinali veterinari.**

---

(1) Pubblicato nella Gazz. Uff. 26 maggio 2006, n. 121, S.O.

---

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 ed 87 della Costituzione;

Vista la [legge 18 aprile 2005, n. 62](#), ed in particolare l'articolo 1, commi 1 e 3, e l'allegato A;

Visto il [decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119](#), e successive modificazioni;

Vista la [direttiva 2004/28/CE](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la [direttiva 2001/82/CE](#);

Vista la [direttiva 2001/82/CE](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari;

Visto il [decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66](#), e successive modificazioni;

Visto il [decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110](#);

Visto il [decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47](#);

Visto il [decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336](#);

Visto il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306;

Visto il [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CEE) n. 2377/1990 del Consiglio, del 26 giugno 1990, che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 24 gennaio 2006;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, espresso nella seduta del 1° marzo 2006;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 17 marzo 2006;

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

Emana

il seguente decreto legislativo:

---

## TITOLO I

### DEFINIZIONI

#### 1. Definizioni.

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

a) **Medicinale veterinario:**

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

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

b) **Sostanza:** ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come il sangue ed i suoi derivati;

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

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

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

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

d) **Alimento medicamentoso:** qualsiasi miscela di medicinale o medicinali veterinari e alimento preparata prima della sua immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, per le sue proprietà curative o preventive o per le altre proprietà del medicinale di cui alla lettera a);

e) **Medicinali veterinari ad azione immunologica:** medicinali veterinari somministrati agli animali allo scopo di indurre una immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria;

f) **Medicinale veterinario omeopatico:** ogni medicinale veterinario ottenuto da sostanze denominate 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 veterinario omeopatico può contenere più materiali di partenza;

g) **Tempo di attesa:** intervallo di tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario agli animali nelle normali condizioni d'uso e secondo le disposizioni del presente decreto e l'ottenimento di prodotti alimentari da tali animali per tutelare la salute pubblica garantendo che detti prodotti non contengono residui in quantità superiore ai limiti massimi di residui di sostanze attive, come stabilito ai sensi del [regolamento \(CEE\) 2377/90](#);

h) **Effetto collaterale negativo:** la reazione nociva e non voluta ad un medicinale veterinario che si verifica alle dosi normalmente utilizzate sull'animale per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per ripristinare, correggere o modificare una funzione fisiologica;

i) **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;

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

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

l) Rapporti periodici d'aggiornamento sulla sicurezza: le relazioni periodiche che contengono le informazioni specificate all'articolo 96, comma 6;

m) Studi di sorveglianza dopo l'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 l'autorizzazione;

n) Uso improprio: l'uso di un medicinale veterinario in modo non 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;

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

p) Distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari: ogni attività che comporta l'acquisto, la vendita, l'importazione, l'esportazione o qualsiasi altra transazione commerciale avente per oggetto medicinali veterinari, a fini di lucro o meno, ad esclusione:

1) delle forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di farmacisti dietro presentazione di ricetta medico veterinaria, ove prescritta, e quelle autorizzate a norma dell'articolo 70;

2) della cessione di campioni gratuiti di medicinali veterinari a scopo dimostrativo da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o suo avente causa, ad un medico veterinario iscritto all'albo professionale;

3) delle forniture occasionali di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da una farmacia all'altra;

4) della fornitura, da parte di un fabbricante, di medicinali veterinari che lui stesso ha fabbricato, nei casi consentiti dalla legge;

q) Rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: la persona individuata come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato;

r) Agenzia: l'agenzia europea per i medicinali istituita dal [regolamento \(CE\) 726/2004](#);

s) Rischi connessi all'utilizzazione del medicinale: ogni rischio per la salute animale o umana connesso alla qualità, alla sicurezza ed all'efficacia del medicinale ed ogni rischio di effetti indesiderati sull'ambiente;

t) Rapporto rischi e benefici: la valutazione del beneficio degli effetti terapeutici del medicinale veterinario in relazione al rischio definito alla lettera s);

u) Prescrizione veterinaria: ogni prescrizione di medicinali veterinari rilasciata da un medico veterinario conformemente alla normativa nazionale vigente;

v) Denominazione di medicinale veterinario: la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con una denominazione comune o con altra di un farmaco già autorizzato, ovvero una denominazione comune o scientifica accompagnata dal marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

w) Denominazione comune: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero, in mancanza di essa, la denominazione comune usuale;

x) Dosaggio di medicinale: il contenuto, in sostanze attive, espresso in quantità per unità posologica, per unità di volume o di peso secondo la forma farmaceutica;

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

z) Confezionamento esterno: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;

aa) Etichettatura: informazioni relative al medicinale poste sul confezionamento primario o esterno;

bb) Foglietto illustrativo: il foglietto che accompagna il medicinale, sul quale sono riportate informazioni destinate all'utilizzatore;

cc) Comitato prodotti medicinali veterinari: il comitato per i medicinali veterinari, di seguito denominato CVMP, composto da rappresentanti degli Stati membri e della Commissione europea, preposto a facilitare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio;

dd) Gruppo di coordinamento: il gruppo composto da un rappresentante di ciascuno Stato membro, preposto all'esame di tutte le questioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al Capo IV;

ee) Medicinale veterinario biologico: prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica, prodotta o estratta da fonte biologica quali microrganismi, organi e tessuti di origine animale o vegetale, cellule o liquidi biologici di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie.

---

## Titolo II

### Campo di applicazione

#### 2. Campo di applicazione.

1. Il presente decreto si applica ai medicinali veterinari, incluse le premiscele per alimenti medicamentosi, destinati ad essere immessi in commercio e preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale. Le norme del presente decreto, ad eccezione di quanto previsto dall'articolo 20, comma 4, e dall'articolo 45, si applicano anche ai medicinali veterinari omeopatici.

2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di medicinale veterinario e nella definizione di un prodotto disciplinato da altre normative, si applicano le disposizioni del presente decreto.

3. Il presente decreto si applica anche alle sostanze attive usate come materie prime, secondo quanto disciplinato dagli articoli 52, 53, 69 e 100. Per talune sostanze che entrano nella composizione di medicinali veterinari aventi proprietà anabolizzanti, antinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali o psicotrope si applica anche quanto stabilito dall'articolo 69.

---

#### 3. Fattispecie escluse dalla disciplina.

1. Il presente decreto non si applica:

a) agli alimenti medicamentosi disciplinati dal [decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90](#) e successive modificazioni;

b) ai medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati aventi caratteristiche di vaccini stabulogeni ed autovaccini di cui al decreto del Ministro della sanità 17 marzo 1994, n. 287;

c) ai medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;

d) agli additivi disciplinati ai sensi del [regolamento \(CE\) n. 1831/2003](#);

e) fatto salvo l'articolo 116, ai medicinali per uso veterinario destinati alle prove di ricerca e sviluppo;

f) ai gas anestetici ai quali si applica la disciplina di cui al [decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538](#).

2. Fatte salve le disposizioni relative alla detenzione, alla prescrizione, alla fornitura ed alla somministrazione dei medicinali veterinari, il presente decreto non si applica:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione veterinaria destinata ad un determinato animale o ad un ristretto numero di animali, comunemente noti come formula magistrale;

b) ai medicinali preparati in farmacia in base alle prescrizioni della farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale, comunemente noti come formula officinale.

---

#### 4. *Talune deroghe alle norme di AIC.*

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari, di seguito denominata AIC, destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci d'acquario, gli uccelli da gabbia e da voliera, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i piccoli roditori, i furetti e i conigli da compagnia sempre che non siano destinati all'alimentazione umana, purchè detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e siano presi tutti i provvedimenti possibili per evitare l'uso non autorizzato di tali medicinali per altri animali, può essere rilasciata ammettendo talune deroghe agli articoli 6, 7 e 8.

---

### **Titolo III**

#### **Immissione in commercio**

##### **Capo I**

#### **Autorizzazione all'immissione in commercio**

##### 5. *Estensione ed effetti dell'autorizzazione.*

1. Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio senza aver ottenuto l'AIC dal Ministero della salute a norma del presente decreto oppure dalla Comunità europea, ai sensi del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

2. La destinazione ad ulteriore specie animale e le modifiche di dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la confezione, ed ogni altra variazione sono autorizzate ai sensi del comma 1. In ogni caso tutte le autorizzazioni rilasciate per lo stesso farmaco fanno parte della medesima AIC globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 13, comma 1.

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

---

##### 6. *Autorizzazioni in base agli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90.*

1. Un medicinale veterinario è autorizzato all'immissione in commercio per la somministrazione ad una o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti, solo se le sostanze farmacologicamente attive ivi contenute figurano negli allegati I, II o III del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#).

2. Qualora una modifica degli allegati del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) lo richieda, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o eventualmente il Ministero della salute avviano tutte le procedure necessarie per modificare l'autorizzazione o per revocarla entro i 60 giorni successivi alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea della modifica degli allegati di tale regolamento.

3. In deroga al comma 1, un medicinale veterinario contenente sostanze farmacologicamente attive non incluse negli allegati I, II o III del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) può essere autorizzato per animali della famiglia degli equidi che sono stati dichiarati non idonei alla macellazione per il consumo umano, ai sensi della [decisione 93/623/CEE](#) della Commissione, del 20 ottobre 1993, e della decisione 2000/68/CEE della Commissione, del 22 dicembre 1999, recante modifica della [decisione 93/623/CEE](#). Tali medicinali veterinari non possono contenere sostanze attive che figurino nell'allegato IV del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) nè possono essere utilizzati nel trattamento di affezioni, come precisato nel riassunto delle caratteristiche dei

prodotti autorizzati, per le quali esiste un medicinale veterinario autorizzato per animali della famiglia degli equidi.

---

---

**7. Utilizzo di medicinali veterinari autorizzati in altro Stato membro.**

1. 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 conformemente alle disposizioni comunitarie.

---

---

**8. Deroghe all'articolo 5.**

1. In deroga all'articolo 5, comma 1 il Ministero della salute può:

a) autorizzare temporaneamente, in caso di epizootie gravi, l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica senza AIC, in assenza di medicinali appropriati e dopo aver informato la Commissione europea delle condizioni d'impiego particolareggiate disposte;

b) consentire l'utilizzo di un medicinale veterinario ad azione immunologica privo di AIC, a norma dell'articolo 5, comma 1, su un animale oggetto di importazione o esportazione da o verso un paese terzo, quando quest'ultimo sia sottoposto a specifiche disposizioni sanitarie obbligatorie ed il medicinale risulti autorizzato a norma della legislazione del paese terzo autorizzato. In tal caso sono adottate tutte le misure appropriate in materia di controllo all'importazione ed all'uso di tale medicinale ad azione immunologica.

---

---

**9. Divieto di uso di medicinali veterinari non autorizzati.**

1. È vietata la somministrazione agli animali di medicinali veterinari non autorizzati, salvo che si tratti delle sperimentazioni di medicinali veterinari di cui all'articolo 12, comma 3, lettera j), autorizzate conformemente alla normativa vigente.

---

---

**10. Uso in deroga per animali non destinati alla produzione di alimenti.**

1. Ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per curare una determinata affezione di specie animale non destinate alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità ed al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza, trattare l'animale interessato:

a) con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie animale;

b) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera a):

1) con un medicinale autorizzato per l'uso umano. In tal caso il medicinale può essere autorizzato solo dietro prescrizione medico veterinaria non ripetibile;

2) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro dell'Unione europea conformemente a misure nazionali specifiche, per l'uso nella stessa specie o in altra specie per l'affezione in questione, o per un'altra affezione;

c) in mancanza dei medicinali di cui alla lettera b), con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista in farmacia a tale fine, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

2. In deroga a quanto disposto all'articolo 11, le disposizioni di cui al comma 1 si applicano anche al trattamento di un animale appartenente alla famiglia degli equidi da parte di un veterinario, a condizione che l'animale interessato sia stato dichiarato non destinato alla macellazione per il consumo umano conformemente alla normativa comunitaria.

---

### **11. Uso in deroga per animali destinati alla produzione di alimenti.**

1. Ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per trattare una determinata affezione di specie animali destinati alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, in via eccezionale, sotto la propria responsabilità ed al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza, trattare l'animale interessato in uno specifico allevamento:

a) con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione sulla stessa specie;

b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera a):

1) con un medicinale autorizzato per l'uso umano;

2) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro per l'uso sulla stessa specie o su un'altra specie destinata alla produzione di alimenti per l'affezione di cui trattasi o per un'altra affezione;

c) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera b), con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista a tal fine, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

2. Le sostanze farmacologicamente attive del medicinale di cui al comma 1, devono essere comprese negli allegati I, II, e III del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) ed un veterinario responsabile deve prescrivere un appropriato tempo di attesa per tali animali per garantire che gli alimenti derivanti dagli animali trattati non contengano residui nocivi per i consumatori. Il tempo di attesa, a meno che non sia indicato sul medicinale impiegato per le specie interessate, non può essere inferiore a sette giorni per le uova ed il latte, a ventotto giorni per la carne di pollame e di mammiferi, inclusi il grasso e le frattaglie, e a 500 gradi/giorno per le carni di pesce. Altre sostanze farmacologicamente attive ritenute indispensabili per il trattamento di affezioni degli equidi destinati alla produzione di alimenti e non ricomprese nel [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) possono essere impiegate con un tempo di attesa di almeno sei mesi, purchè presenti in apposito elenco stabilito in sede comunitaria.

3. Ove venga impiegato un medicinale veterinario omeopatico i cui principi attivi sono inclusi nell'allegato II del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#), il tempo di attesa è ridotto a zero.

4. Il medico veterinario responsabile tiene un registro numerato in cui annota tutte le opportune informazioni concernenti i trattamenti di cui al presente articolo quali l'identificazione del proprietario e degli animali, la data in cui gli animali sono stati trattati, la diagnosi, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e gli eventuali tempi di attesa raccomandati; il medico veterinario tiene la documentazione a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini di ispezione, per almeno 5 anni dalla data dell'ultima registrazione.

5. Il Ministero della salute indica ai soggetti responsabili le prescrizioni necessarie per l'importazione, la distribuzione, la vendita e l'informazione relativa ai medicinali autorizzati in un altro Stato membro di cui è stata autorizzata la somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti ai sensi del comma 1, fatte salve le eventuali altre disposizioni comunitarie.

---

## 12. Domanda di autorizzazione.

1. La domanda di un'AIC di un medicinale veterinario è presentata al Ministero della salute salvo che ricorra il caso della procedura istituita dal [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

2. L'AIC può essere rilasciata solo ad un richiedente residente nella Comunità.

3. La domanda di AIC è corredata da tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario.

Il richiedente nella domanda di autorizzazione può chiedere che alcune delle informazioni fornite siano considerate commercialmente riservate, fornendo congrua documentazione a fondamento di tale richiesta. Il Ministero della salute, a seguito della valutazione di tale motivazione addotta, decide se e quali informazioni escludere dall'accesso del pubblico di cui all'articolo 29, comma 3. La domanda e la documentazione allegata deve essere presentata ai sensi dell'allegato I e deve contenere, in particolare, le seguenti informazioni:

a) il nome o la denominazione sociale e domicilio o la sede sociale della persona responsabile dell'immissione in commercio e, se differenti, dei fabbricanti interessati e delle località nelle quali ha luogo l'attività produttiva;

b) la denominazione del medicinale veterinario;

c) la composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario, compresa la sua denominazione comune internazionale, di seguito denominata (DCI) raccomandata dall'OMS, ove esistente una DCI, o la sua denominazione chimica <sup>(2)</sup>;

d) la descrizione del metodo di fabbricazione;

e) le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli effetti indesiderati;

f) la posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, la forma farmaceutica, le modalità e la via di somministrazione, il periodo di validità per l'utilizzazione;

g) i motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale veterinario, per la sua somministrazione ad animali e l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad un'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe presentare per l'ambiente e per la salute dell'uomo, degli animali e delle piante;

h) l'indicazione del tempo di attesa per i medicinali da somministrare alle specie destinate alla produzione di alimenti;

i) la descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

j) risultati ottenuti:

1) dalle prove farmaceutiche: fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;

2) dalle prove di innocuità e di studio dei residui;

3) dalle sperimentazioni precliniche e cliniche;

4) dalle prove di valutazione dei rischi che il medicinale potrebbe presentare per l'ambiente. Tale impatto deve essere studiato e devono essere previste, caso per caso, disposizioni specifiche volte a limitarlo;

k) una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente;

l) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo quanto previsto dall'articolo 18, e due copie dei testi degli stampati ed un originale dell'etichetta interna e del confezionamento esterno del medicinale veterinario a norma degli articoli 58, 59, 60, e 61;

m) un documento da cui risulti che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;

n) la copia di tutte le AIC ottenute in un altro stato membro o in un Paese terzo per il medicinale veterinario di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda d'autorizzazione presentata a norma del presente decreto, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 18 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità al successivo articolo 29, copia del foglietto illustrativo proposto, e i particolari delle decisioni di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità sia in un Paese terzo, con relativa motivazione. Le informazioni di cui alla presente lettera sono aggiornate in caso di modifiche a cura del richiedente;

o) la certificazione della presenza del responsabile del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 95, comma 1, e delle infrastrutture necessarie per notificare eventuali reazioni avverse che si sospetta si siano verificati sia nella Comunità sia in un Paese terzo;

p) nel caso di medicinali veterinari destinati ad una o più specie destinate alla produzione di alimenti contenenti una o più sostanze farmacologicamente attive che non sono ancora state incluse, per le specie considerate negli allegati I, II o III del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#), un attestato che certifichi la presentazione all'Agenzia di una domanda valida di determinazione dei limiti massimi di residui, secondo quanto disposto da tale regolamento.

4. Insieme ai documenti e alle informazioni sui risultati delle prove di cui alla lettera j) del comma 3, sono presentati dettagliati e critici riassunti compilati secondo le disposizioni dell'articolo 19.

5. La domanda di cui al comma 1, qualora riguardi un medicinale veterinario da impiegare su una o più specie animali destinate alla produzione di alimenti, che contenga sostanze farmacologicamente attive non ancora incluse, per le specie considerate, negli allegati I, II o III del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#), può essere avanzata solo dopo la presentazione della domanda di determinazione dei limiti massimi di residui a norma dell'articolo 6 del citato regolamento. La domanda di autorizzazione di cui al comma 1 non può essere presentata prima che siano trascorsi sei mesi dalla presentazione della domanda per la determinazione dei residui.

6. Nel caso di medicinali veterinari di cui all'articolo 6, comma 3, può essere richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio anche in assenza della domanda a norma del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) di cui all'articolo 6, comma 2. In ogni caso deve essere allegata alla domanda tutta la documentazione scientifica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario, come previsto al comma 3.

---

(2) Lettera così rettificata con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

---

### **13. Domande semplificate di AIC per i medicinali generici.**

1. Ai fini del presente articolo s'intende per:

a) medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato in conformità agli articoli 5 e 12;

b) medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonchè una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza, o di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida.

2. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera j), nn. 2) e 3), fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove di innocuità, degli studi dei residui o delle sperimentazioni precliniche e cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 5 per almeno otto anni in Italia o in altro Stato membro.

3. Un medicinale veterinario generico autorizzato ai sensi del comma 2 non può essere immesso in commercio finchè non siano trascorsi dieci anni dalla prima autorizzazione del medicinale di riferimento.

4. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. Il Ministero della salute chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

5. Per i medicinali veterinari destinati ai pesci ed alle api o ad altre specie indicate in sede comunitaria, il periodo decennale di cui al comma 3 è esteso a 13 anni.

6. Se il medicinale veterinario non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 1, lettera b), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza mediante studi di biodisponibilità o in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelle del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove d'innocuità e di studio dei residui e delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

7. Se un medicinale veterinario biologico simile ad un medicinale veterinario biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o ai processi di fabbricazione del medicinale veterinario biologico e del medicinale veterinario biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato I e alle appropriate linee guida. I risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non devono essere forniti.

8. Per i medicinali veterinari destinati ad una o più specie di animali utilizzati per la produzione di alimenti e che contengono una sostanza attiva nuova non autorizzata nella Comunità al 30 aprile 2004, il periodo decennale di cui al comma 3, è prolungato di un anno per ogni estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio ad un'altra specie di animali destinati alla produzione di alimenti, a condizione che detta estensione sia ottenuta nei cinque anni successivi all'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tale periodo, tuttavia, non supera i 13 anni per un'autorizzazione all'immissione in commercio relativa a quattro o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti.

9. L'estensione del periodo decennale a 11, 12 o 13 anni per un medicinale veterinario destinato a specie destinate alla produzione di alimenti è concessa solo a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia attivato la procedura, prevista nell'[articolo 6 del regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) necessaria a determinare i limiti massimi di residui per le specie oggetto dell'autorizzazione.

10. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei commi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, non comportano pregiudizio alla tutela della proprietà industriale e commerciale.

---

#### **14. Domande bibliografiche di AIC.**

1. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera j), nn. 2) e 3), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove d'innocuità, degli studi dei residui o delle prove precliniche o sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale veterinario sono state d'impiego veterinario ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza, secondo le condizioni di cui all'allegato I. In tale caso, il richiedente è tenuto a fornire l'appropriata letteratura scientifica di riferimento.

2. La relazione di valutazione pubblicata dall'Agenzia a seguito dell'esame di una domanda di determinazione dei limiti massimi di residui a norma del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) può essere utilizzata come letteratura scientifica, in particolare per i risultati delle prove d'innocuità.

3. Qualora un richiedente ricorra ad una letteratura scientifica al fine di ottenere un'autorizzazione per una specie destinata alla produzione d'alimenti e presenti per lo stesso medicinale, al fine di ottenere un'autorizzazione per un'altra specie destinata alla produzione d'alimenti, nuovi studi di residui a norma del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#), nonché nuove sperimentazioni cliniche, un terzo non può avvalersi di tali studi e sperimentazioni, nell'ambito dell'articolo 13, per un periodo di tre anni dalla data di rilascio dell'autorizzazione per la quale sono stati realizzati.

---

#### **15. Associazioni fisse.**

1. Nel caso di medicinali veterinari contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali veterinari autorizzati, ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, devono essere forniti, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), nn. 2) e 3), i risultati delle prove d'innocuità, degli studi dei residui, se necessari, e delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione, ma

non è necessario fornire documentazione scientifica relativa ad ogni singola sostanza attiva.

---

---

**16. Consenso all'utilizzazione del dossier da parte di terzi.**

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

---

---

**17. Deroghe alle sperimentazioni di campo di medicinali veterinari ad azione immunologia inattivati.**

1. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera j), in circostanze eccezionali concernenti medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati di talune sperimentazioni sul campo nella specie cui i medicinali sono destinati, se tali sperimentazioni non possono essere eseguite per giustificate ragioni, in particolare a causa di altre disposizioni normative.

---

---

**18. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.**

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 12, comma 3, lettera l), contiene, nell'ordine di seguito indicato, le seguenti informazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

b) composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate le denominazioni comuni usuali o la denominazione chimica;

c) forma farmaceutica;

d) informazioni cliniche:

1) specie cui è destinato il farmaco;

2) indicazioni per l'utilizzazione, precisando le specie cui è destinato il farmaco;

3) controindicazioni;

4) avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;

5) precauzioni speciali da prendere per l'impiego, comprese le precauzioni speciali che la persona che somministra il medicinale agli animali deve prendere;

6) effetti indesiderati: frequenza e gravità;

7) impiego nel corso della gravidanza, dell'allattamento o dell'ovodeposizione;

8) interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;

9) posologia e via di somministrazione;

10) sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza e antidoti) se necessario;

11) tempi di attesa per i diversi alimenti, anche qualora il tempo d'attesa sia nullo;

e) proprietà farmacologiche:

1) proprietà farmacodinamiche;

2) proprietà farmacocinetiche;

f) informazioni farmaceutiche:

1) elenco degli eccipienti;

2) incompatibilità principali;

3) periodo di validità per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;

4) precauzioni speciali da prendere per la conservazione;

5) natura e composizione del confezionamento primario;

6) eventuali precauzioni speciali da prendere, ove opportuno, per eliminare il medicinale veterinario inutilizzato o i materiali di rifiuto prodotti dall'utilizzazione del medicinale;

g) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

h) numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

i) data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione;

j) data della revisione del testo.

2. Per le autorizzazioni di cui all'articolo 13 non è necessario includere quelle parti del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento che si riferiscono ad indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

3. Il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui al comma 1, può essere modificato con decreto del Ministero della salute, conformemente alle disposizioni comunitarie.

---

### **19. Esperti che elaborano le documentazioni.**

1. A cura del richiedente, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 12, comma 4, prima di essere presentati al Ministero della salute, devono essere elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, correlate alla materia trattata, specificate in un breve *curriculum vitae*.

2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche e professionali di cui al comma 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 14, nei riassunti dettagliati di cui al comma 3, conformemente alle previsioni dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. I riassunti dettagliati sono parte del dossier che il richiedente presenta al Ministero della salute.

---

## **Capo II**

### **Disposizioni speciali relative ai medicinali veterinari omeopatici**

**20. Procedura semplificata di registrazione.**

1. L'AIC è rilasciata con procedura semplificata di registrazione ai medicinali veterinari omeopatici destinati ad animali da compagnia o a specie esotiche la cui carne o i cui prodotti non sono destinati al consumo umano e che soddisfino tutte le condizioni di cui al comma 2, lettere a), b), c).

2. Salve le disposizioni del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) sulla determinazione dei limiti massimi di residui per le sostanze farmacologicamente attive indirizzate agli animali destinati alla produzione d'alimenti, sono soggetti ad una speciale procedura di registrazione semplificata i medicinali omeopatici veterinari che soddisfano tutte le seguenti condizioni:

a) via di somministrazione descritta dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalla Farmacopea nazionale;

b) assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale veterinario;

c) grado di diluizione tale da garantire l'innocuità del medicinale. In particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10.000 di tintura madre.

3. All'atto del rilascio dell'autorizzazione, il Ministero della salute determina le relative modalità di dispensazione.

4. Alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici veterinari di cui ai commi 1 e 2, eccezione fatta per la prova dell'effetto terapeutico, si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti dal capo III, ad esclusione di quanto previsto all'articolo 29.

---

**21. Contenuto della domanda di registrazione semplificata.**

1. La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza omeopatici. A tale domanda sono acclusi i seguenti documenti ed informazioni che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità del lotto di fabbricazione di tali medicinali:

a) denominazione scientifica, o altra denominazione figurante in una Farmacopea, dei materiali di partenza omeopatici, con indicazione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) fascicolo che descriva le modalità per l'ottenimento ed il 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;

c) documentazione di produzione e controllo per ciascuna forma farmaceutica e descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione;

d) autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali in oggetto;

e) copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri;

f) uno o più modelli originali del confezionamento esterno, dell'etichettatura del confezionamento primario ed eventualmente del foglietto illustrativo dei medicinali da registrare recanti, oltre all'indicazione MEDICINALE VETERINARIO OMEOPATICO, in caratteri leggibili le seguenti informazioni:

1) denominazione scientifica del materiale di partenza omeopatico, seguito dal grado di diluizione espresso con i simboli della farmacopea utilizzata;

2) nome ed indirizzo del responsabile dell'immissione in commercio e, se diverso, del fabbricante;

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

4) mese e anno di scadenza;

5) forma farmaceutica;

- 6) contenuto della confezione;
  - 7) eventuali precauzioni particolari da prendersi per la conservazione del medicinale;
  - 8) specie animale di destinazione;
  - 9) avvertenze speciali, se il medicinale le richiede;
  - 10) numero del lotto di fabbricazione;
  - 11) numero di registrazione;
- g) dati concernenti la stabilità del medicinale;
- h) tempo di attesa proposto, unitamente a tutti i dati esplicativi necessari.
- 
- 

## **22. Medicinali omeopatici a cui non si applica la procedura semplificata di registrazione.**

1. I medicinali omeopatici veterinari non contemplati all'articolo 20, comma 2, sono autorizzati a norma degli articoli 12, 14, 15, 16, 17 e 18.
  2. Il Ministro della salute, con proprio decreto, emana apposite disposizioni per l'effettuazione delle prove d'innocuità e le sperimentazioni precliniche e cliniche dei medicinali omeopatici che non soddisfano le condizioni di cui all'articolo 20, comma 2, lettere a), b), c), previsti per la somministrazione agli animali da compagnia ed alle specie esotiche non destinate alla produzione di alimenti, secondo i principi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata. In tale caso il Ministero della salute notificherà alla Commissione le regole speciali adottate <sup>(3)</sup>.
- 

(3) In attuazione di quanto disposto dal presente comma vedi il [D.M. 30 dicembre 2010](#).

---

## **23. Uso in deroga dei medicinali omeopatici veterinari.**

1. Ove la scelta terapeutica è indirizzata all'impiego di medicinali omeopatici veterinari, si applicano le modalità dell'uso in deroga di cui all'articolo 10, per animali non destinati alla produzione di alimenti e all'articolo 11, commi 1, 3, 4, per animali destinati alla produzione di alimenti, se le sostanze attive presenti nel medicinale figurano nell'allegato II del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#), sotto la responsabilità di un medico veterinario, con ricetta medico veterinaria in copia unica non ripetibile.
  2. Il Ministero della salute nell'attuazione dell'articolo 11, comma 5, prevede anche le misure appropriate per controllare l'uso di medicinali omeopatici veterinari registrati o autorizzati in un altro Stato membro, in attuazione delle disposizioni comunitarie e impiegati in Italia per l'uso sulla stessa specie, conformemente all'articolo 11, comma 1, lettera b), n. 2).
- 

## **24. Disposizione transitoria sui medicinali omeopatici <sup>(4)</sup>.**

1. I medicinali veterinari omeopatici in commercio conformemente alla normativa previgente possono continuare ad essere commercializzati fino al 31 dicembre 2014, a condizione che entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, i richiedenti, per gli stessi medicinali, presentino una domanda di registrazione semplificata o di autorizzazione, conformemente agli articoli 20, 21 e 22 <sup>(5)</sup>.

---

(4) Articolo così modificato dall'*art. 33, D.L. 30 dicembre 2008, n. 207*.

(5) Comma così modificato prima dal comma 3 dell'*art. 6, D.L. 30 dicembre 2009, n. 194*, come modificato dalla relativa legge di conversione, e poi dal comma 3 dell'*art. 13, D.L. 13 settembre 2012, n. 158*.

---

## **25. Disposizioni speciali.**

1. Le disposizioni di cui al capo II non si applicano ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

---

---

## **Capo III**

### **Procedure relative all'autorizzazione all'immissione in commercio**

#### **26. Durata del procedimento.**

1. Il Ministero della salute conclude il procedimento di rilascio di un'AIC di un medicinale veterinario entro 210 giorni dalla ricezione di una domanda valida, ai sensi dell'articolo 12, comma 3. I decreti d'autorizzazione sono pubblicati per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

2. Qualora la domanda di rilascio di un'autorizzazione sia presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro si applicano gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

3. Il Ministero della salute, qualora nel corso dell'istruttoria rilevi che un'altra domanda di AIC per lo stesso medicinale è all'esame in un altro Stato membro, non procede alla valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

4. Il Ministero della salute, quando nel corso dell'istruttoria è informato, a norma dell'articolo 12, comma 3, lettera *n*), che un altro Stato membro ha autorizzato il medicinale oggetto di domanda di AIC, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

---

#### **27. Istruttoria della domanda.**

1. Per esaminare la domanda presentata a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, il Ministero della salute:

a) verifica che la documentazione presentata a sostegno della domanda sia conforme agli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17 ed esamina se sussistono le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) può sottoporre il medicinale veterinario, i suoi principi attivi e, all'occorrenza i prodotti intermedi o altri componenti, alla verifica dell'Istituto superiore di sanità, o di un laboratorio ufficiale incaricato a tale fine e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione conformemente all'articolo 12, comma 3, lettera *i*), siano soddisfacenti;

c) può consultare un laboratorio nazionale o comunitario di riferimento per accertare che il metodo analitico di rilevazione dei residui proposto dal richiedente a norma dell'articolo 12, comma 3, lettera *j*), n. 2), sia soddisfacente;

d) può, se del caso, esigere che il richiedente fornisca ulteriori, valide informazioni per quanto riguarda gli

elementi di cui agli articoli 12, 14, 15, 16 e 17. In tale caso il termine di cui all'articolo 26 è sospeso finchè non saranno forniti i dati supplementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per presentare chiarimenti orali o scritti.

2. Il Ministero della salute, per la valutazione dei dossier di registrazione dei medicinali veterinari, nonchè per l'esame di argomenti di carattere generale inerente i medicinali veterinari, si avvale del supporto tecnico della Commissione consultiva del farmaco veterinario (CCFV), istituita con decreto del Ministero della sanità in data 20 aprile 1990 <sup>(6) (7)</sup>.

---

(6) Per la proroga della Commissione prevista dal presente comma vedi il comma 2 dell'art. 1, D.L. 28 giugno 2012, n. 89.

(7) Vedi, anche, gli articoli 1, 9, 10 e 11, D.P.R. 14 maggio 2007, n. 86.

---

### **28. Medicinali veterinari importati.**

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

a) prima di concedere l'autorizzazione, accerta che i fabbricanti siano in grado di produrre nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d), e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 12, comma 3, lettera i);

b) autorizza in caso particolare a fare eseguire da terzi talune fasi della produzione e alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tale caso, le ispezioni si effettuano anche in tali stabilimenti.

---

### **29. Informazioni sull'AIC.**

1. Il Ministero della salute, rilascia al titolare l'AIC unitamente al testo approvato del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Le informazioni relative al medicinale veterinario, in particolare l'etichettatura ed il foglietto illustrativo, devono essere conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'AIC e le successive modifiche.

3. Il Ministero della salute rende prontamente accessibile al pubblico l'AIC insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni medicinale veterinario che ha autorizzato e controlla la corretta attuazione del comma 2.

4. I competenti organi del Ministero della salute redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, d'innocuità, di studi dei residui, delle sperimentazioni precliniche e cliniche del medicinale veterinario interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale veterinario di cui trattasi.

5. Il Ministero della salute conserva la relazione di valutazione unitamente al proprio motivato parere e, previa cancellazione delle informazioni commerciali, la rende accessibile ai sensi della [legge 7 agosto 1990, n. 241](#), e successive modificazioni.

---

### **30. Autorizzazione subordinata a condizioni.**

1. L'autorizzazione all'AIC può essere subordinata all'obbligo per il titolare di riportare sul confezionamento primario e sul confezionamento esterno e sul foglietto illustrativo, ove sia previsto, altre avvertenze fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese quelle precauzioni particolari d'impiego ed altre avvertenze risultanti dalle sperimentazioni cliniche e farmacologiche di cui all'articolo 12, comma 3, lettera j), ed agli articoli 13, 14, 15, 16 e 17, o che, dopo l'immissione in commercio, risultino dall'esperienza fatta durante l'impiego dello stesso medicinale.

2. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, quando ricorrono ragioni obiettive e verificabili, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale veterinario, la notifica agli organi del Ministero della salute addetti alla farmacovigilanza in merito a qualsiasi incidente collegato all'utilizzazione del medicinale ed alle misure in tali casi adottate. In questi casi l'autorizzazione va confermata annualmente, previa verifica delle condizioni in essa indicate.

---

### **31. Obblighi del titolare dell'AIC.**

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e controllo di cui all'articolo 12, comma 3, lettere d) e j), ed introduce, previa autorizzazione del Ministero della salute, le necessarie modifiche affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in conformità a metodi scientifici generalmente accettati. Parimenti il titolare dell'AIC comunica immediatamente al Ministero della salute, al fine di ottenerne la preventiva autorizzazione, qualsiasi modifica che intenda apportare alle informazioni o alla documentazione di cui agli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17.

2. Il Ministero della salute può esigere che il richiedente, al momento della presentazione della domanda di cui all'articolo 12 o il titolare dell'AIC, in qualsiasi momento, forniscano sostanze in quantità tale da permettere di effettuare i controlli idonei a rilevare la presenza di residui di medicinali veterinari negli alimenti.

3. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC mette a disposizione le proprie competenze tecniche per agevolare l'applicazione del metodo analitico di rilevazione dei residui di medicinali veterinari nel laboratorio nazionale di cui all'articolo 1, comma 2, lettera p), del decreto legislativo di attuazione della [direttiva 2003/74/CE](#).

4. Il titolare dell'AIC comunica immediatamente al Ministero della salute ogni nuovo dato che possa comportare modifica delle informazioni o della documentazione di cui all'articolo 12, comma 3, agli articoli 13, 14, 15, 18 e all'allegato I. In particolare dovrà comunicare immediatamente i divieti o le restrizioni imposti in ogni altro Stato nel quale detto medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influire sulla valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale veterinario interessato. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio-beneficio, il Ministero della salute può, in ogni momento, chiedere al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrino che tale rapporto resta favorevole.

---

### **32. Effettiva commercializzazione.**

1. Ottenuta l'AIC, il titolare della stessa informa il Ministero della salute che l'ha rilasciata in merito alla data d'effettiva commercializzazione del medicinale veterinario tenendo conto delle diverse confezioni autorizzate.

2. Il titolare comunica al Ministero della salute la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale. Detta comunicazione, tranne che in casi eccezionali, deve pervenire almeno due mesi prima di tale interruzione.

3. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC fornisce tutti i dati relativi al volume delle vendite del medicinale veterinario e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

---

---

**33. Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'AIC.**

1. Salvo quanto disposto dai commi 4 e 5, l'AIC ha una validità di cinque anni dal suo rilascio.
2. L'autorizzazione può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio benefico. A tale fine il titolare dell'AIC presenta, almeno sei mesi prima della scadenza della validità dell'autorizzazione stessa, un elenco consolidato di tutti i documenti presentati sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensivo di tutte le variazioni intervenute dopo il rilascio della prima autorizzazione. Il Ministero della salute può imporre in qualsiasi momento al richiedente di presentare i predetti documenti.
3. Nel caso in cui la domanda di rinnovo venga presentata non rispettando il termine di cui al comma 2, l'AIC perde la propria validità il giorno della sua scadenza ed è necessario presentare una nuova domanda di AIC ai sensi dell'articolo 12, comma 1.
4. Dopo il primo rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che il Ministero della salute decida, per giustificati motivi di farmacovigilanza, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.
5. I medicinali che al momento dell'entrata in vigore del presente decreto hanno già ottenuto uno o più rinnovi dell'AIC, presentano un'ulteriore domanda ai sensi del comma 2. Dopo tale rinnovo se non diversamente disposto dal Ministero della salute, l'AIC ha validità illimitata.
6. L'AIC decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione del medicinale veterinario autorizzato entro i tre anni successivi. L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale veterinario autorizzato ed immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi.
7. Il Ministero della salute può, su richiesta dell'interessato o di propria iniziativa, in circostanze eccezionali e per ragioni di salute umana od animale, accordare esenzioni debitamente giustificate al comma 6.
8. I titolari di AIC di medicinali veterinari alla data di entrata in vigore del presente decreto devono trasmettere al Ministero della salute l'elenco degli stessi che sono effettivamente in commercio o da quanto tempo essi hanno cessato di esserlo.
9. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della salute abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

---

**34. Effetti dell'autorizzazione.**

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

---

**35. Diniego dell'AIC.**

1. L'AIC è negata quando dalla verifica della documentazione e delle informazioni di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, comma 1, risulti che:
  - a) il rapporto rischio-benefico del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza del consumatore, quando la domanda riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;
  - b) il medicinale veterinario non ha effetto terapeutico oppure detto effetto è insufficientemente documentato dal richiedente sulla specie animale oggetto del trattamento;
  - c) il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
  - d) il tempo di attesa indicato dal richiedente è insufficiente affinché i prodotti alimentari ottenuti

dall'animale trattato non contengano residui potenzialmente pericolosi per la salute del consumatore, ovvero è insufficientemente documentato;

e) l'etichettatura ed il foglietto illustrativo e il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposti dal richiedente non sono conformi alle disposizioni di cui all'articolo 12, lettera I);

f) il medicinale veterinario è posto in vendita per un impiego vietato da altre norme nazionali o comunitarie. Tuttavia, quando una specifica disciplina comunitaria è ancora in corso di adozione, il Ministero della salute può negare il rilascio dell'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura risulta necessaria per garantire la tutela della salute pubblica dei consumatori o della salute degli animali.

2. L'AIC è altresì negata quando la documentazione presentata al Ministero della salute non è conforme agli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17, e 19.

3. Il richiedente o il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza della documentazione e dei dati che ha fornito a corredo della richiesta dell'AIC.

---

## Capo IV

### Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata

#### **36. Presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata.**

1. Per ottenere l'AIC di un medicinale veterinario anche in altri Stati membri, il richiedente presenta in ciascuno di essi una domanda basata su un fascicolo identico. Il fascicolo della domanda comprende tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica e tecnica di cui agli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18. Nei documenti allegati è presente un elenco degli altri Stati membri ai quali è stata presentata la domanda.

2. Il richiedente che intende ottenere l'autorizzazione anche in altri Stati membri, può chiedere nella domanda che l'Italia agisca come Stato membro di riferimento. In questo caso il Ministero della salute predispone una relazione di valutazione sul medicinale veterinario secondo l'articolo 37.

---

#### **37. Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata.**

1. Se al momento della domanda il medicinale veterinario ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, la stessa autorizzazione è riconosciuta valida all'esito della procedura di cui al presente articolo.

2. Nel caso di cui al comma 1, il richiedente si avvale della procedura di mutuo riconoscimento, e qualora sia l'Italia lo Stato membro nel quale lo stesso ha già ottenuto l'autorizzazione, chiede al Ministero della salute di far agire l'Italia quale Stato membro di riferimento. In questo caso il Ministero della salute prepara una relazione di valutazione del medicinale veterinario o aggiorna un'eventuale relazione di valutazione già esistente. Il Ministero della salute elabora la relazione di valutazione ovvero la aggiorna, entro 90 giorni dalla ricezione della domanda. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi dal Ministero della salute agli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento ed al richiedente. Tutti gli Stati interessati hanno 90 giorni di tempo, dalla ricezione della predetta documentazione, per approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo ed informarne il Ministero della salute. Quest'ultimo, ottenuto il consenso di tutti gli altri Stati membri interessati, chiude il procedimento, informandone gli stessi ed il richiedente. Entro 30 giorni dalla chiusura del procedimento il Ministero della salute aggiorna, se del caso, l'AIC del medicinale nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo.

3. Se il medicinale veterinario non ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro e il richiedente si avvale della procedura decentrata, chiedendo all'Italia di agire da Paese di riferimento, il Ministero della salute prepara una relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e entro 120 giorni dalla ricezione della domanda, li trasmette agli altri Stati membri interessati ed

al richiedente.

4. Nei casi in cui ai commi 2 e 3, quando il richiedente ha indicato un altro Stato membro come Paese di riferimento, il Ministero della salute, entro 90 giorni dalla ricezione della documentazione di cui ai commi 2 e 3, approva, fatto salvo quanto previsto dall'articolo 38, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo e ne informa lo Stato membro di riferimento. Entro 30 giorni dalla comunicazione della chiusura della procedura da parte dello Stato membro di riferimento, il Ministero della salute rilascia l'AIC.

---

### **38. Ipotesi di mancato accordo fra gli Stati membri interessati sul rilascio dell'autorizzazione.**

1. Il Ministero della salute, ove ritenga non possibile approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo inviati dallo Stato membro di riferimento, a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, entro il termine di cui all'articolo 37, comma 4, fornisce una specifica motivazione della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati interessati ed al richiedente. Tale valutazione è altresì comunicata al gruppo di coordinamento. Qualora l'Italia, alla quale è stata presentata una domanda, motivi il diniego a tale domanda, invocando i motivi di cui all'articolo 106, comma 1, lettere a) e b), non sarà più considerata Stato membro interessato ai fini del rilascio dell'AIC.

2. Se entro 60 giorni dalla comunicazione i rappresentanti degli Stati membri coinvolti nella procedura riuniti nel gruppo di coordinamento raggiungono un accordo per l'approvazione della documentazione di cui al comma 1, il Ministero della salute, si adegua a tale accordo, e nel caso in cui l'Italia è Stato di riferimento, chiude il procedimento a norma dell'articolo 37.

3. Se entro 60 giorni gli Stati membri coinvolti non raggiungono un accordo, il Ministero della salute informa, al più presto, l'Agenzia al fine di applicare la procedura di cui agli [articoli 36, 37 e 38 della direttiva 2001/82/CE](#), fornendole una dettagliata descrizione delle questioni su cui non si è raggiunto un accordo e le ragioni del dissenso. Copia della stessa è inviata anche al richiedente.

4. Il richiedente, non appena informato del deferimento di cui al comma 3, trasmette immediatamente all'Agenzia copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 36, comma 1.

5. Nel caso in cui il dissenso di cui al comma 3 provenga da altro Stato membro, il Ministero della salute, ove abbia approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo può, su domanda del richiedente, rilasciare l'AIC senza attendere l'esito della procedura di cui al comma 3. Il rilascio dell'AIC non pregiudica l'esito della procedura.

---

### **39. Ipotesi di difformi valutazioni degli Stati membri.**

1. Quando uno stesso medicinale veterinario è stato oggetto di due o più domande di AIC, di cui una presentata in Italia a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16, e 17 e gli Stati membri interessati hanno adottato decisioni divergenti in merito alla autorizzazione, alla sospensione o alla revoca, il Ministero della salute o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato per i medicinali veterinari affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 40, 41 e 42. Dopo l'espletamento di tale procedura, il Ministero della salute adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alla decisione adottata in sede comunitaria, entro trenta giorni dalla notifica della stessa. La disposizione di cui al precedente periodo si applica, altresì, quando il Comitato è adito direttamente dalla Commissione o da altro Stato membro o dal richiedente o dal titolare dell'AIC in altro Stato membro.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni dei medicinali veterinari nella Unione europea e di rafforzare l'efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 10 e 11, il Ministero della salute trasmette al Gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali per i quali dovrebbe essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto. Il Ministero della salute adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alle decisioni adottate in sede comunitaria secondo la procedura di cui al comma 1, entro 30 giorni dalla notifica delle stesse.

---

---

**40. Casi particolari di interesse comunitario per adire il Comitato.**

1. In casi particolari che coinvolgano gli interessi dell'Unione europea, il Ministero della salute oppure il richiedente o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato affinché si applichi la procedura di cui all'articolo 38, comma 3, prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni dell'autorizzazione che appare necessaria per tener conto in particolare delle informazioni raccolte a norma del titolo VII.
  2. Il Ministero della salute specifica chiaramente la questione sottoposta al Comitato per i medicinali veterinari e ne informa il richiedente o il titolare dell'AIC.
  3. Il Ministero della salute e il richiedente o il titolare dell'AIC trasmettono al Comitato tutte le informazioni disponibili concernenti la questione.
  4. Dopo l'espletamento della procedura di cui all'articolo 38, comma 3, il Ministero della salute adotta le proprie determinazioni o, ove necessario, adegua le determinazioni già adottate, conformandosi alla decisione adottata in sede comunitaria, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.
- 
- 

**41. Riesame del parere.**

1. Entro 15 giorni dalla ricezione di un parere sospensivo, di modifica o di revoca da parte dell'Agenzia, il richiedente o il titolare dell'AIC può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere espresso. In tal caso, entro 60 giorni dalla ricezione dello stesso, esso trasmette all'Agenzia, una relazione particolareggiata che illustri i motivi posti a fondamento della domanda di riesame.
- 
- 

**42. Ipotesi di difformi pareri tra Agenzia e Commissione.**

1. Qualora il Ministero della salute abbia ricevuto dalla Commissione un progetto di decisione non conforme al parere dell'Agenzia, trasmette, entro i successivi 22 giorni o entro il termine di tempo inferiore stabilito dal Presidente della Commissione, le proprie osservazioni.
  2. Nel caso di cui al comma 1 e nel termine ivi previsto, il Ministero della salute può richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal Comitato permanente riunito in seduta plenaria.
  3. Il Ministero della salute, sia in qualità di Stato membro interessato che di Stato membro di riferimento rilascia o revoca l'AIC, ovvero ne modifica le condizioni per quanto è necessario al fine di conformarsi alla decisione definitiva adottata entro 30 giorni dalla sua notifica, facendo riferimento alla decisione stessa e ne informa la Commissione e l'Agenzia.
- 
- 

**43. Variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento.**

1. Il Ministero della salute esamina tutte le domande di modifica dell'AIC rilasciate secondo le disposizioni del

presente capo e presentate dal titolare delle stesse. Il titolare di un'AIC, rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, che chieda di apportare modifiche all'autorizzazione stessa, deve sottoporre la domanda anche agli altri Stati membri che hanno autorizzato il medicinale.

2. Ove il Ministero della salute ritenga necessario, per la tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, modificare le condizioni di un'AIC rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, o sospendere o revocare l'autorizzazione, ne informa immediatamente l'Agenzia.

3. Salvo quanto previsto dall'articolo 40, in casi eccezionali, quando è indispensabile un provvedimento urgente a tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, e fino a quando non sia stata presa una decisione definitiva, il Ministero della salute può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale veterinario interessato. La decisione adottata è comunicata alla Commissione e agli Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo alla sua adozione.

---

---

**44. *Medicinali autorizzati ai sensi della direttiva n. 87/22/CEE.***

1. L'articolo 43 si applica anche ai medicinali veterinari autorizzati dal Ministero della salute a seguito del parere del Comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità all'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

---

---

**45. *Norme che non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici.***

1. Gli articoli 38, commi 3, 4 e 5, e 39, 40, 41 e 42 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, commi 1 e 2.

2. Gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 22, comma 2.

---

---

**Titolo IV**

**Fabbricazione ed importazione**

**46. *Autorizzazione alla produzione.***

1. La fabbricazione dei medicinali veterinari è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Tale autorizzazione è necessaria anche per la fabbricazione di medicinali veterinari destinati all'esportazione e deve essere trasmessa all'Agenzia.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale che parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

3. L'autorizzazione, di cui al comma 2, non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, le variazioni di confezionamento o di presentazione eseguite soltanto per la fornitura al dettaglio da farmacisti in farmacia.

4. I medicinali veterinari provenienti da un paese terzo devono essere muniti di una copia dell'autorizzazione di cui al comma 1 rilasciata dall'Autorità sanitaria del paese di produzione. Il Ministero della salute invia copia di tale autorizzazione all'Agenzia.

5. A cura del Ministero della salute è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana l'elenco delle

autorizzazioni rilasciate ai sensi dei commi 1 e 2 alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

---

---

#### **47. Rilascio dell'autorizzazione.**

1. Ai fini del rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari, il richiedente deve rispettare le seguenti condizioni:

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

b) disporre, per la loro fabbricazione o l'importazione, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti sia per la fabbricazione ed il controllo, sia per la conservazione dei medicinali nell'osservanza dell'articolo 28;

c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 54.

2. Il richiedente nella domanda di autorizzazione, deve fornire le necessarie informazioni per provare il rispetto delle condizioni di cui al comma 1.

---

---

#### **48. Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione.**

1. Il Ministero della salute rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione dopo aver accertato, previa ispezione, che le condizioni di cui all'articolo 47, comma 1, sono rispettate.

2. L'autorizzazione alla fabbricazione può contenere anche specifici obblighi imposti all'atto del suo rilascio o successivamente.

3. L'autorizzazione è riferita soltanto ai locali, ai medicinali veterinari ed alle forme farmaceutiche indicati nella domanda.

---

---

#### **49. Termini dell'autorizzazione o del diniego.**

1. Il Ministero della salute rilascia o nega l'autorizzazione alla fabbricazione richiesta entro 90 giorni dalla data di ricevimento della domanda.

---

---

#### **50. Termine della modifica dell'autorizzazione.**

1. Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda una nuova autorizzazione, in sostituzione dell'autorizzazione alla fabbricazione già rilasciata, in quanto intende modificare una delle condizioni indicate all'articolo 47, comma 1, lettere a) e b), il Ministero della salute rilascia o nega la nuova autorizzazione entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda. In casi eccezionali, con provvedimento motivato, tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.

---

**51. Sospensione dei termini.**

1. I termini di cui agli articoli 49 e 50 sono sospesi fino a quando non vengano fornite dal richiedente le eventuali informazioni supplementari che il Ministero della salute ritenga necessarie ad integrazione dei requisiti specificati nella domanda a norma dell'articolo 47.

---

---

**52. Obblighi del titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione.**

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari è tenuto a:

a) disporre di personale in possesso dei requisiti necessari sia per la fabbricazione sia per il controllo dei medicinali veterinari;

b) commercializzare i medicinali veterinari autorizzati secondo le norme in vigore;

c) comunicare preventivamente al Ministero della salute qualsiasi modifica che egli desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 47. Nel caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 54, il Ministero della salute deve essere immediatamente informato;

d) consentire in ogni momento l'accesso ai locali agli ispettori del Ministero della salute;

e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 54 tutti i mezzi necessari per l'espletamento delle sue funzioni;

f) conformarsi ai principi ed alle linee guida sulla buona prassi di fabbricazione dei medicinali ed utilizzare come materie prime solo sostanze attive fabbricate conformemente alle linee guida dettagliate relative alla buona prassi di fabbricazione delle materie prime;

g) registrare in modo dettagliato tutti i medicinali veterinari forniti, compresi i campioni, secondo le norme del paese di destinazione. Per ogni fornitura, a fini di lucro o meno, che comporti o no un pagamento, sono registrati almeno i seguenti dati:

- 1) data della fornitura;
- 2) denominazione del medicinale veterinario;
- 3) quantità oggetto della fornitura;
- 4) nome ed indirizzo del destinatario;
- 5) numero di lotto del medicinale veterinario.

2. Le registrazioni di cui al comma 1, lettera g), sono tenute a disposizione del Ministero della salute per almeno tre anni.

---

---

**53. Fabbricazione di sostanze attive.**

1. La fabbricazione di sostanze attive utilizzate come materie prime comprende sia la fabbricazione totale, sia una fase intermedia, sia l'importazione di una sostanza attiva utilizzata come materia prima, come definita all'allegato I, parte 2, sezione C, sia le varie operazioni di divisione, di confezionamento e di presentazione che

precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale veterinario, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un grossista autorizzato ai sensi dell'articolo 69.

---

---

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

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in modo permanente e continuativo di almeno una persona qualificata ai sensi del presente articolo, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 55 o che abbia ottenuto il riconoscimento di persona qualificata ai sensi della previgente normativa nel settore dei medicinali per uso umano.

2. Il titolare dell'autorizzazione in possesso dei requisiti previsti dal comma 5 può assumere la responsabilità di cui al comma 1.

3. La persona qualificata è coordinata almeno dal personale qualificato previsto dalle «Norme di Buona Fabbricazione».

4. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più stabilimenti di produzione, a meno che si tratti di stabilimento costituente reparto distaccato dello stabilimento principale.

5. La persona qualificata di cui al comma 1, deve essere in possesso di un diploma, o altro titolo riconosciuto equivalente, che attesti un ciclo di formazione universitaria della durata minima di quattro anni con insegnamento teorico e pratico nelle discipline scientifiche di farmacia o di medicina o di medicina veterinaria o di chimica o di chimica e tecnologia farmaceutica o di chimica industriale o di scienze biologiche.

6. I diplomi di cui al comma 5 devono comprendere, nel ciclo di formazione, lo studio di almeno le seguenti materie di base:

- a) fisica sperimentale;
- b) chimica generale ed inorganica;
- c) chimica organica;
- d) chimica analitica;
- e) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali;
- f) biochimica generale ed applicata;
- g) fisiologia;
- h) microbiologia;
- i) farmacologia;
- j) tecnologia farmaceutica;
- k) tossicologia;
- l) farmacognosia.

7. I diplomi di cui al comma 5, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli indicati nel comma 6, sono dichiarati validi ai fini dell'esercizio dell'attività di cui al comma 1, se l'interessato dimostra l'acquisizione di sufficienti cognizioni nelle materie non incluse nel corso di studi e se sui diplomi è stato acquisito preventivamente il parere favorevole del Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca, sentito il Consiglio universitario nazionale.

8. La persona qualificata, di cui al comma 1, deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività d'analisi qualitativa dei medicinali, d'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 alla fabbricazione. 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.

9. La persona qualificata deve essere provvista di abilitazione all'esercizio della professione.

10. Coloro che alla data del 4 marzo 1992 esercitavano sulla base della previgente normativa, le attività di persona qualificata possono continuare ad esercitare tale attività. Coloro che esercitano l'attività di persona qualificata nel settore dei medicinali per uso umano ai sensi della vigente normativa possono essere considerati idonei ad esercitare tale attività anche nel settore dei medicinali per uso veterinario.

---

---

#### **55. Responsabilità della persona qualificata.**

1. La persona qualificata vigila affinché:

a) ogni lotto di medicinale veterinario sia stato prodotto e controllato secondo le norme in vigore e nell'osservanza delle condizioni previste nell'AIC;

b) nel caso di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi, anche se fabbricati nella Comunità che ogni lotto importato sia stato oggetto in uno Stato membro 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 stessi all'osservanza delle condizioni previste dall'AIC.

2. I lotti dei medicinali veterinari controllati in un altro Stato membro, a norma del comma 1, lettera a) sono dispensati, per l'immissione in commercio, dalla ripetizione degli stessi controlli se sono accompagnati da idonei resoconti dei controlli effettuati dalla persona qualificata dell'altro Stato membro.

3. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di eseguire i controlli di cui al comma 1, lettera b), nel caso in cui la Comunità abbia concluso con il Paese terzo esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medicinale veterinario applichi norme di buona fabbricazione equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel Paese d'esportazione.

4. La persona qualificata deve, in ogni caso, certificare che tutti i lotti di fabbricazione siano conformi al presente articolo in un registro o documento equivalente previsto a tale fine. Il suddetto registro o documento equivalente è aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione per le ispezioni disposte dal Ministero della salute per un periodo comunque non inferiore a cinque anni, fatte salve specifiche disposizioni che impongono un periodo più lungo.

---

---

#### **56. Vigilanza sull'attività di persona qualificata.**

1. Il Ministero della salute vigila sull'osservanza da parte della persona qualificata dei propri doveri, prevedendo l'applicazione nei suoi confronti di misure amministrative quali la sospensione temporanea della possibilità di svolgere tale mansione nel caso di accertamento dell'avvenuta violazione degli stessi. Resta comunque ferma l'eventuale responsabilità penale, amministrativa o disciplinare conseguente alla violazione degli obblighi connessi all'esercizio dell'attività di persona qualificata.

---

---

#### **57. Obblighi del titolare di AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica.**

1. In sede di ispezione o di controllo, il Ministero della salute può richiedere al titolare dell'AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, in conformità all'articolo 55, comma 4.

2. Il titolare dell'autorizzazione, agli stessi fini di cui al comma 1, si assicura che siano conservati sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente e li fornisce rapidamente su richiesta del Ministero della salute.

---

## Titolo V

### Etichettatura e foglietto illustrativo

#### 58. Approvazione etichettatura.

1. Il Ministero della salute approva i confezionamenti primari ed i confezionamenti esterni dei medicinali veterinari che recano, in caratteri leggibili, conformemente ai dati ed ai documenti forniti a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17 ed al riassunto delle caratteristiche del prodotto, le seguenti informazioni:

a) la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, fermo restando che quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica od in relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita utilizzando la denominazione comune;

c) il numero del lotto di fabbricazione;

d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

e) il nome o la denominazione sociale e il domicilio o la sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, del fabbricante responsabile del rilascio del lotto ed eventualmente del rappresentante del titolare da questo designato;

f) le specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, il modo di somministrazione e la via di somministrazione. Deve essere previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;

g) il tempo di attesa per i medicinali veterinari da somministrare a specie destinate alla produzione di alimenti, con specifica indicazione per specie ed alimento interessato quali ad esempio carne, frattaglie, uova, latte, miele, anche qualora il tempo di attesa sia pari a zero;

h) la data di scadenza;

i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;

j) le precauzioni specifiche per l'eliminazione dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dai medicinali veterinari, se del caso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

k) le informazioni di cui all'articolo 30, comma 1;

l) la dicitura «per uso veterinario» oppure, per i medicinali di cui all'articolo 75, la dicitura «per uso veterinario - da vendere solo su prescrizione medico veterinaria»;

m) l'eventuale indicazione concernente il prezzo di cui all'articolo 63.

2. La forma farmaceutica ed il contenuto in peso, volume e dose singola possono essere indicati soltanto sull'imballaggio esterno.

3. Alle informazioni di cui al comma 1, lettera b), si applica l'allegato I, parte prima, sezione A, quando si riferiscono alla composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive.

4. Le informazioni di cui al comma 1, lettere f), g), h), i), j), k) e l), sono indicate tanto sull'imballaggio esterno quanto sul recipiente dei medicinali in lingua italiana. Oltre all'uso della lingua italiana, le informazioni contenute nell'etichettatura possono essere tradotte anche in altre lingue purchè il testo sia identico. Qualora il titolare dell'AIC si avvale di tale facoltà si assume la responsabilità di garantire che i testi siano identici, mediante traduzione giurata da tenere a disposizione del Ministero della salute.

5. Il Ministero della salute può autorizzare od esigere che il confezionamento esterno dei medicinali veterinari che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#), riportino informazioni supplementari su distribuzione, detenzione, vendita o eventuali misure di precauzione, purchè tali informazioni non siano contrarie al diritto comunitario o alle condizioni d'autorizzazione all'immissione in commercio e non abbiano fini promozionali. Tali informazioni supplementari sono riportate in un riquadro bordato di blu che le separi nettamente dalle informazioni di cui al comma 1.

---

**59. Etichettatura per blister e confezionamento primario di piccole dimensioni.**

1. Quando si tratta di fiale o blister, le informazioni di cui all'articolo 58, comma 1, figurano sul confezionamento esterno. Sui confezionamenti primari sono invece riportate 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 confezionamenti primari di piccole dimensioni che non siano fiale o blister, che contengono una sola dose d'impiego e sui quali è impossibile far figurare le informazioni di cui al comma 1, le prescrizioni di cui all'articolo 58, commi 1, 2 e 3, si applicano soltanto al confezionamento esterno.

3. Le informazioni di cui al comma 1, lettere c) e f), sono indicate tanto sul confezionamento esterno che sul confezionamento primario dei medicinali in lingua italiana.

---

**60. Assenza di confezionamento esterno.**

1. In mancanza di confezionamento esterno, tutte le informazioni che, a norma degli articoli 58 e 59 devono figurare su detto confezionamento, figurano sul confezionamento primario.

---

**61. Contenuto del foglietto illustrativo.**

1. Qualora tutte le informazioni prescritte dal presente articolo non figurino sui confezionamenti primario ed esterno, è obbligatorio inserire all'interno del confezionamento esterno un foglietto illustrativo che contenga nell'ordine indicato le seguenti indicazioni:

a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del titolare dell'AIC, del o dei fabbricanti e, ove esistente, del rappresentante del titolare dell'AIC;

b) denominazione del medicinale veterinario seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica. Quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune della sostanza contenuta. Quando il medicinale è autorizzato secondo la procedura di cui al Titolo III, Capo IV, con nomi diversi nei singoli Stati membri interessati, deve riportare l'elenco di tali nomi;

c) indicazioni terapeutiche;

d) controindicazioni ed effetti collaterali negativi, se tali 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, ove necessario;

f) il tempo di attesa, anche qualora esso sia nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali che possono essere destinati alla produzione di alimenti;

g) precauzioni particolari da prendere per la conservazione, ove necessario;

h) informazioni imposte a norma dell'articolo 30, comma 1;

i) eventuali speciali precauzioni da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei loro materiali di scarto.

2. Il foglietto illustrativo di cui al comma 1, deve essere redatto in lingua italiana, comprensibile al pubblico. Oltre all'uso della lingua italiana, le informazioni contenute nel foglietto possono essere tradotte anche in altre lingue purchè il testo sia identico. Qualora il titolare dell'AIC si avvale di tale facoltà si assume la responsabilità di garantire che i testi siano identici, mediante traduzione giurata da tenere a disposizione del Ministero della salute.

3. Le informazioni riportate sul foglietto illustrativo devono riguardare unicamente il medicinale veterinario nella cui confezione esso è contenuto.

4. I foglietti illustrativi di cui al comma 1 sono approvati dal Ministero della salute e devono contenere indicazioni conformi alle informazioni ed ai documenti forniti a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, nonché al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato. Nell'approvare il foglietto illustrativo, il Ministero della salute, se il prodotto è destinato ad essere somministrato soltanto da un veterinario, può esonerare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sulle etichette e sul foglio illustrativo, nonché dall'obbligo di redigere il foglietto in italiano.

---

## **62. Inosservanza delle disposizioni inerenti l'etichettatura.**

1. In caso d'inosservanza delle disposizioni del presente titolo, il Ministero della salute può sospendere o revocare l'AIC, previa diffida ad adempiere rivolto senza esito all'interessato.

---

## **63. Indicazione del prezzo.**

1. Le disposizioni contenute nel presente Titolo non pregiudicano, salve le disposizioni concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo massimo al quale il medicinale veterinario può essere venduto al pubblico e la proprietà industriale.

---

## **64. Etichettatura medicinali veterinari omeopatici.**

1. I medicinali omeopatici veterinari sono contraddistinti dall'indicazione «medicinale omeopatico per uso veterinario privo di indicazioni terapeutiche approvate» apposta in caratteri chiari e leggibili sull'etichettatura.

2. Oltre all'indicazione, di cui al comma 1, i medicinali veterinari omeopatici, per i quali è consentita la procedura semplificata a norma dell'articolo 21, comma 1, devono recare sull'etichettatura ed eventualmente sul foglietto illustrativo le seguenti informazioni:

a) denominazione scientifica dei materiali omeopatici di partenza seguita dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, comma 1, lettera f); se il medicinale veterinario omeopatico è composto da vari materiali di partenza, nell'etichettatura alla loro denominazione

- scientifica può essere aggiunto un nome di fantasia;
- b) nome e indirizzo del titolare dell'AIC e, se diverso, del fabbricante;
  - c) modo e via di somministrazione;
  - d) data di scadenza;
  - e) forma farmaceutica;
  - f) contenuto della confezione;
  - g) eventuali particolari precauzioni ai fini della conservazione del medicinale;
  - h) specie animale cui è destinato il farmaco;
  - i) eventuali avvertenze speciali previste per il medicinale;
  - j) numero del lotto di fabbricazione;
  - k) numero dell'AIC;
  - l) tempo di attesa, ove richiesto.
- 
- 

## **Titolo VI**

### **Detenzione, distribuzione e fornitura dei medicinali veterinari**

#### **65. Ambito di applicazione.**

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano ai soggetti che esercitano attività di commercio all'ingrosso di medicinali veterinari, di materie prime farmacologicamente attive nonchè ai soggetti autorizzati anche alla vendita diretta dei medesimi e ai titolari degli impianti in cui vengono curati, allevati, e custoditi professionalmente animali.

---

---

#### **66. Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'esercizio di attività di commercio all'ingrosso.**

1. La distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla regione, dalla provincia autonoma o dagli organi da essi individuati.

2. Il rilascio delle autorizzazioni di cui al comma 1, è subordinata al possesso da parte del richiedente, dei seguenti requisiti generali:

- a) non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari;
- b) sia iscritto nel registro delle imprese presso la Camera di commercio competente per territorio;
- c) disponga di locali, di installazioni e di attrezzature idonei e sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;
- d) disponga di una persona responsabile del magazzino, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale, ai sensi della [legge 19 novembre 1990, n. 341](#), e successive modificazioni, che non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari; la responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona, purchè l'attività da questi svolta in ciascun magazzino abbia la durata minima di quattro ore giornaliere.

3. Alla domanda per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 1, oltre alla documentazione comprovante l'esistenza dei requisiti di cui al comma 2, lettere a), b), c) e d), è allegata la seguente documentazione:

- a) una planimetria dei locali corredata da una relazione descrittiva delle condizioni degli stessi;
- b) il certificato di iscrizione al relativo albo professionale della persona di cui al comma 2, lettera d);

c) la dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte della persona di cui al comma 2, lettera d), con la precisazione di eventuali incarichi in altri magazzini;

d) una dichiarazione dalla quale risultino le tipologie di medicinali veterinari o di materie prime farmacologicamente attive che si intendono commercializzare secondo le definizioni di cui all'articolo 1, comma 1, lettere a), c), e) e f).

4. Nel caso in cui l'esercizio dell'attività di commercio all'ingrosso sia effettuato in più magazzini con sedi diverse, le autorizzazioni di cui al comma 1 devono essere richieste per ognuno di essi.

---

#### **67. Procedura di autorizzazione.**

1. Il termine per il rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 66, comma 1, è di novanta giorni a decorrere dalla data di ricezione della domanda da parte dell'Ufficio competente. Il responsabile del procedimento può richiedere una integrazione della documentazione di cui all'articolo 66, comma 3; in tale caso, il termine di novanta giorni previsto per il rilascio dell'autorizzazione è sospeso fino alla presentazione delle integrazioni alla documentazione richieste. L'autorizzazione è rilasciata sulla base del parere favorevole del servizio veterinario competente per territorio, a seguito di sopralluogo volto ad accertare la sussistenza dei requisiti di idoneità dei locali e delle attrezzature ai sensi dell'articolo 66, comma 2. Fatti salvi gli effetti della sospensione del termine sopra richiamata, qualora entro l'indicato termine di novanta giorni non sia comunicato all'interessato il provvedimento di diniego, la domanda di autorizzazione si considera accolta.

2. L'autorizzazione, che deve indicare almeno le generalità del titolare e della persona responsabile del magazzino, la sede del magazzino e le tipologie di medicinali veterinari che formano oggetto dell'attività di commercio all'ingrosso, è trasmessa in copia al Ministero della salute, che l'annota in apposito elenco.

3. Le autorizzazioni già rilasciate prima dell'entrata in vigore del presente decreto e conformi alla previgente normativa, mantengono la loro efficacia, fatte salve le eventuali integrazioni richieste dagli enti preposti al rilascio, a norma del presente decreto.

---

#### **68. Prescrizioni del titolare dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso.**

1. Il titolare dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso di medicinali veterinari è tenuto a:

a) rispettare gli obblighi di cui all'articolo 66;

b) conservare la documentazione ufficiale dettagliata riferita ad ogni transazione in entrata o in uscita che riporti almeno le seguenti informazioni:

- 1) data della transazione;
- 2) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- 3) numero del lotto di fabbricazione e data di scadenza;
- 4) quantità ricevuta o fornita;
- 5) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario;

c) rendere i locali e le attrezzature di cui all'articolo 66 comma 2, lettera c), accessibili in ogni momento al

personale incaricato dell'ispezione;

d) fornire medicinali veterinari alle farmacie, ai soggetti titolari dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso e agli esercizi commerciali di cui all'articolo 90, solo previo rilascio di regolare fattura di vendita;

e) avvalersi, sia in fase di approvvigionamento che in fase di distribuzione dei medicinali veterinari, di sistemi o apparecchiature idonei a garantire, secondo i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea ufficiale, la corretta conservazione degli stessi anche durante il trasporto;

f) comunicare preventivamente all'Ente che ha rilasciato l'autorizzazione, qualsiasi modifica rispetto alla documentazione presentata a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 66, comma 3;

g) eseguire almeno una volta l'anno una verifica approfondita delle forniture in entrata ed in uscita, riportandole alle scorte detenute in quel momento; gli esiti della verifica, nonchè ogni discrepanza, devono essere annotate; tale documentazione è parte integrante della documentazione di cui al comma 2;

h) disporre di un piano d'emergenza che garantisca l'efficace esecuzione dei provvedimenti di ritiro dal mercato ordinati dalle autorità competenti o eseguiti in collaborazione con il fabbricante o titolare di A.I.C. dell'eventuale medicinale interessato;

i) comunicare al Ministero della salute e al titolare dell'A.I.C. l'intenzione di importare da un altro Stato membro medicinali veterinari autorizzati ai sensi del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#), nonchè altri medicinali veterinari comunque autorizzati, fatte salve le procedure nazionali vigenti <sup>(8)</sup>.

2. La documentazione di cui al comma 1, lettera b), deve essere conservata a cura del titolare per almeno cinque anni e deve essere esibita su richiesta degli organi di controllo. I dati contenuti nella predetta documentazione sono riportati in registri a pagine progressivamente numerate, o in appositi tabulati elettrocontabili già in uso, validi ai fini delle disposizioni fiscali, e comunque a condizione che siano garantite tutte le informazioni previste dal comma 1, lettera b).

3. L'Azienda sanitaria locale provvede almeno una volta l'anno ad eseguire una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta della documentazione di cui al comma 1, lettera b), e la sua regolarità.

---

(8) Per le procedure di autorizzazione all'importazione parallela di medicinali per uso veterinario vedi il [D.M. 5 agosto 2010](#).

---

#### **69. Sostanze farmacologicamente attive.**

1. È vietato somministrare agli animali sostanze farmacologicamente attive se non in forma di medicinali veterinari autorizzati.

2. È vietato detenere e commercializzare le sostanze di cui al comma 1 senza autorizzazione del Ministero della salute, che tiene apposito registro dei fabbricanti e dei grossisti autorizzati e lo rende pubblico; il rilascio di tale autorizzazione è subordinato al possesso dei requisiti di cui all'articolo 66.

3. In deroga al comma 2 l'autorizzazione non è richiesta se il detentore è in possesso di autorizzazione alla distribuzione di sostanze farmacologicamente attive ad uso umano. Ai fini dell'inserimento nel registro di cui al comma 2, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano trasmettono al competente ufficio del Ministero della salute copia delle autorizzazioni concesse.

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

5. I fabbricanti ed i grossisti autorizzati di cui al comma 4 registrano in modo particolareggiato tutte le transazioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e conservano i registri per almeno tre anni dall'ultima registrazione, mettendoli a disposizione, in caso di ispezioni da parte del Ministero della salute.

6. Alla fabbricazione delle sostanze di cui al comma 1 si applicano le disposizioni del presente decreto concernenti le norme di buona prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari.

7. Possono essere importate sostanze farmacologicamente attive impiegate per la fabbricazione di medicinali ad uso veterinario da parte di officine di fabbricazione di medicinali veterinari autorizzate dal Ministero della

salute e da grossisti autorizzati alla successiva detenzione e commercializzazione delle stesse sostanze farmacologicamente attive. L'importatore, senza ritardo, trasmette al Ministero della salute ed alla ASL competente un elenco dettagliato delle sostanze oggetto dell'importazione, con indicazione della data e del Paese di provenienza <sup>(9)</sup>.

---

(9) Articolo così sostituito dalla lettera a) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

**70. Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'esercizio dell'attività di vendita diretta.**

1. La vendita al dettaglio dei medicinali veterinari è effettuata soltanto dal farmacista in farmacia e negli esercizi commerciali di cui all'articolo 5, comma 1, del decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, convertito, con modificazioni, dalla legge 4 agosto 2006, n. 248, ancorché dietro presentazione di ricetta medica, se prevista come obbligatoria. La vendita nei predetti esercizi commerciali è esclusa per i medicinali richiamati dall'articolo 45 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni <sup>(10)</sup>.

2. In deroga al comma 1, e a condizione che la vendita avvenga sotto la responsabilità di persona abilitata all'esercizio della professione di farmacista, i titolari di autorizzazione al commercio all'ingrosso e i fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi, possono essere autorizzati alla vendita diretta, rispettivamente di medicinali veterinari nelle varie tipologie e di premiscele per alimenti medicamentosi ai titolari degli impianti di cui all'articolo 65, le premiscele per alimenti medicamentosi possono essere vendute direttamente solo ai titolari di impianti di allevamento autorizzati alla fabbricazione di mangimi medicati ai sensi del decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90, e nelle quantità prescritta strettamente necessaria per il trattamento o la terapia. I titolari di autorizzazione al commercio all'ingrosso, alle stesse condizioni, possono essere altresì autorizzati alla vendita diretta di medicinali veterinari in confezioni destinate esclusivamente ad animali da compagnia, nonché di medicinali veterinari senza obbligo di ricetta medico-veterinaria <sup>(11)</sup>.

3. L'autorizzazione all'esercizio dell'attività di vendita diretta di medicinali veterinari è rilasciata dalla regione e dalla provincia autonoma o dagli organi da esse individuati, secondo modalità dalle stesse stabilite e a condizione che il richiedente soddisfi i seguenti requisiti generali:

a) sia in possesso dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso di medicinali veterinari, rilasciata ai sensi dell'articolo 66;

b) non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari;

c) disponga di una persona responsabile della vendita, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica e tecnologia farmaceutiche, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, e successive modificazioni, che non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari; la responsabilità della vendita in più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona purchè in ciascun magazzino sia garantita la presenza della persona responsabile durante gli orari di vendita.

4. Alla domanda per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 3, deve essere allegata almeno la seguente documentazione:

a) il certificato di iscrizione della persona di cui al comma 3, lettera c), all'albo professionale dei farmacisti;

b) la dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte della persona di cui al comma 3, lettera c), con la precisazione di altri eventuali incarichi presso altre sedi;

c) l'indicazione dei giorni e degli orari nei quali viene effettuata la vendita diretta;

d) l'indicazione delle tipologie di medicinali veterinari destinati alla vendita diretta.

5. Il termine per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 1, è di novanta giorni a decorrere dalla data di ricezione dell'istanza da parte dell'Ufficio competente. Il responsabile del procedimento può richiedere una integrazione della documentazione di cui al comma 2; in tale caso, il termine di novanta giorni previsto per il rilascio dell'autorizzazione è sospeso fino alla presentazione delle integrazioni alla documentazione richieste. L'autorizzazione è rilasciata sulla base del parere favorevole del servizio veterinario competente per territorio. Fatti salvi gli effetti della sospensione del termine sopra richiamata, qualora entro l'indicato termine di novanta giorni non sia comunicato all'interessato il provvedimento di diniego, la domanda di autorizzazione si considera accolta.

6. Nel caso in cui l'esercizio dell'attività di vendita diretta di medicinali veterinari sia effettuato in più magazzini con sedi diverse, l'autorizzazione di cui al comma 1, deve essere richiesta per ognuno di essi.
7. L'autorizzazione deve indicare almeno le generalità del titolare e del responsabile della vendita, la sede, i giorni e gli orari di vendita, nonché le tipologie di medicinali veterinari che formano oggetto dell'attività ed è trasmessa in copia al Ministero della salute, che l'annota in apposito elenco <sup>(12)</sup>.
8. Le autorizzazioni già rilasciate prima dell'entrata in vigore del presente decreto e conformi alla previgente normativa, mantengono la loro efficacia, fatte salve le eventuali integrazioni richieste dagli enti preposti al rilascio a norma del presente decreto.
9. Il requisito di cui al comma 3, lettera a), non è richiesto per i fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi qualora, in relazione a tali prodotti, siano titolari di A.I.C.

---

(10) Comma così sostituito dal comma 14 dell'art. 11, D.L. 24 gennaio 2012, n. 1, come sostituito dalla [legge di conversione 24 marzo 2012, n. 27](#).

(11) Comma così rettificato con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

(12) Comma così rettificato con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

---

#### **71. Prescrizioni a carico del titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta.**

1. Il titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta di medicinali veterinari è tenuto a:

a) rispettare gli obblighi di cui all'articolo 70;

b) tenere la documentazione ufficiale particolareggiata che riporti, limitatamente ai medicinali veterinari cedibili solo dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria, per ogni operazione in entrata o in uscita, le seguenti informazioni:

1) data dell'operazione;

2) identificazione precisa del medicinale veterinario;

3) numero del lotto di fabbricazione;

4) quantità ricevuta o fornita;

5) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario;

6) nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale, nonché copia della prescrizione medica;

c) rendere i locali e le attrezzature accessibili in ogni momento al personale incaricato dell'ispezione;

d) registrare in apposito registro di carico e scarico ogni fornitura di medicinali veterinari ai soggetti di cui all'articolo 65 e ai medici veterinari che possono munirsi di scorte indispensabili di medicinali veterinari per gli interventi professionali urgenti da eseguire fuori dall'ambulatorio, tenendo altresì copia della regolare fattura di vendita;

e) avvalersi sia in fase di approvvigionamento che in fase di distribuzione di sistemi o di apparecchiature idonee a garantire, secondo i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea ufficiale, la corretta conservazione dei medicinali veterinari anche durante il trasporto;

f) comunicare preventivamente all'ente od all'organo che ha rilasciato l'autorizzazione qualsiasi modifica rispetto ai requisiti e alle caratteristiche indicate ai fini del rilascio dell'autorizzazione;

g) detenere almeno il 70 per cento di medicinali veterinari in commercio in relazione alla specifica realtà zootecnica locale, fatta eccezione dei fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi;

h) eseguire almeno una volta l'anno una verifica approfondita delle forniture in entrata ed in uscita, rapportandole alle scorte detenute in quel momento; gli esiti della verifica nonché ogni discrepanza devono essere annotati; tale documentazione è parte integrante della documentazione di cui al comma 2.

2. Fatti salvi gli altri obblighi di registrazione, il titolare della farmacia, nonchè i grossisti e i fabbricanti di cui all'articolo 70, comma 2, devono conservare per cinque anni dall'ultima registrazione la documentazione di cui al comma 1, lettera *b*). I dati contenuti nella predetta documentazione sono riportati in registri a pagine prenumerate o in appositi tabulati elettrocontabili già in uso, validi ai fini delle disposizioni fiscali, integrati oltre che dalle fatture di vendita anche dal nome del veterinario prescrittore, allegando la relativa ricetta.

3. L'A.S.L. provvede almeno una volta l'anno ad eseguire una ispezione nel corso della quale accerta la tenuta della documentazione di cui al comma 2 e la sua regolarità.

4. Ferme restando le disposizioni di cui al comma 2, gli obblighi di registrazione sono assolti per la ricetta medico-veterinaria non ripetibile, mediante il trattenimento della stessa e, per la ricetta medico-veterinaria ripetibile, mediante il suo trattenimento al termine del periodo di validità; la ricetta medico-veterinaria non ripetibile, limitatamente all'ipotesi di prescrizione agli animali da compagnia, e ad esclusione dei casi di cui all'articolo 10, comma 1, lettera *b*), n. 1), deve essere conservata per sei mesi a decorrere dalla data del suo rilascio.

5. La documentazione di entrata e uscita dei medicinali veterinari di cui al comma 2 deve essere conservata separatamente da quella dei medicinali per uso umano <sup>(13)</sup>.

---

(13) Articolo così sostituito dalla lettera *b*) del comma 1 dell'art. 1, *D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143* (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

#### **72. Incompatibilità.**

1. L'incarico di farmacista responsabile della vendita diretta presso il magazzino autorizzato è incompatibile con la figura di direttore o titolare di farmacia.

---

#### **73. Depositari di medicinali veterinari.**

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche all'attività di coloro che detengono, per la successiva distribuzione, medicinali per uso veterinario sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti o con loro rappresentanti. Il depositario tiene a disposizione degli organi di controllo la documentazione in ordine cronologico relativa alle consegne.

---

#### **74. Provvedimenti di sospensione e revoca delle autorizzazioni.**

1. Qualora gli organi deputati alle ispezioni e verifiche sul territorio rilevino la mancata osservanza delle disposizioni di cui al presente titolo, notificano al titolare delle autorizzazioni di cui agli articoli 66 e 70 e al responsabile del procedimento autorizzativo di cui agli articoli 67, comma 1 e 70, comma 5, il verbale d'ispezione che deve contenere:

a) l'esito del sopralluogo;

b) l'indicazione delle violazioni riscontrate ai sensi del presente decreto;

c) l'indicazione dei correttivi da apportare per la rimozione, ove possibile, delle violazioni di cui alla lettera *b*), nonchè del relativo periodo di tempo ritenuto adeguato per detto fine.

2. Nei casi di riscontro di violazioni gravi gli organi di cui al comma 1 propongono al responsabile del

procedimento autorizzatorio di cui al medesimo comma 1 l'adozione del provvedimento di immediata sospensione o revoca dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, da comunicare all'interessato.

3. Qualora in sede di verifica si accerti che non si sono rimosse le violazioni riscontrate nei termini prescritti in applicazione del comma 1, l'organo accertatore propone al responsabile del procedimento autorizzatorio di cui al medesimo comma 1 la sospensione o revoca dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, da comunicare all'interessato <sup>(14)</sup>.

4. La sospensione dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, non può eccedere i dodici mesi a decorrere dalla data di adozione del relativo provvedimento.

5. In caso di gravi e reiterate violazioni alle disposizioni del presente decreto, l'autorizzazione rilasciata ai sensi dell'articolo 66, comma 1, e dell'articolo 70, comma 2, è revocata.

6. I provvedimenti di sospensione o revoca dell'autorizzazione rilasciata ai sensi dell'articolo 66 sono automaticamente estesi e producono i propri effetti anche sulle autorizzazioni rilasciate ai sensi degli articoli 69 e 70. Detti provvedimenti sono tempestivamente trasmessi al Ministero della salute ai fini degli effetti sulle autorizzazioni rilasciate ai sensi dell'articolo 69.

---

(14) Comma così rettificato con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

---

#### **75. Norme generali sulla modalità di dispensazione.**

1. Il Ministero della salute, fatte salve le norme nazionali o comunitarie più restrittive riguardanti la fornitura dei medicinali veterinari al fine di tutela della salute dell'uomo e degli animali prevede nell'AIC, l'obbligo della prescrizione veterinaria non ripetibile per fornire al pubblico:

a) i medicinali veterinari la cui fornitura o utilizzazione è soggetta alle restrizioni che risultano dall'applicazione delle pertinenti convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope, e ad altre restrizioni risultanti dalla legislazione comunitaria;

b) i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti;

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

1) la specie cui è destinato il farmaco;

2) la persona che somministra i medicinali agli animali;

3) l'ambiente;

d) 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;

e) le formule officinali di cui all'articolo 3, comma 2, lettera b), per animali destinati alla produzione di alimenti;

f) i nuovi medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni.

2. Il Ministero della salute può ammettere esenzioni al requisito di cui al comma 1, lettera b), conformemente ai criteri fissati in sede comunitaria. Nell'attesa della fissazione dei predetti criteri, restano in vigore le previgenti disposizioni in materia <sup>(15)</sup>.

3. In deroga all'articolo 9 e fatte salve le prescrizioni del presente articolo, nonché quelle relative all'esercizio dell'attività professionale, il veterinario di un altro Stato membro che si trovi a svolgere la propria attività professionale in Italia, può recare con sé e somministrare agli animali quantitativi ridotti di medicinali veterinari che non superino il fabbisogno quotidiano, necessario per una buona prassi veterinaria, ad esclusione di quelli ad azione immunologica, anche se tali medicinali non sono autorizzati in Italia, purché ricorrano le seguenti condizioni:

a) abbia provveduto ad informare l'ASL competente per territorio dell'esercizio dell'attività professionale

nel territorio stesso;

b) i medicinali veterinari utilizzati abbiano ottenuto una A.I.C. ai sensi degli articoli 5 e 7 nello Stato membro in cui il veterinario esercita abitualmente la propria professione;

c) i medicinali veterinari siano trasportati dal veterinario nell'imballaggio originale del produttore;

d) i medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali produttori di alimenti abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, in termini di sostanze attive, a quella di medicinali veterinari autorizzati in Italia ai sensi degli articoli 5 e 7;

e) osservi le norme previste dal presente decreto e sia al corrente delle buone prassi veterinarie. Egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che non sia previsto di indicare un tempo di attesa più lungo;

f) non fornisca alcun medicinale veterinario all'allevatore o al proprietario degli animali trattati in Italia, a meno che ciò non avvenga ai sensi dell'articolo 84, comma 3; in questo caso fornisce il medicinale veterinario soltanto per gli animali di cui si occupa e unicamente nelle quantità minime necessarie per iniziare la terapia in attesa che detto soggetto si procuri un medicinale veterinario autorizzato in Italia per il proseguimento della stessa;

g) registri in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato, mantenendo dette registrazioni a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno tre anni.

---

(15) Per i criteri previsti dal presente comma vedi il [D.M. 31 ottobre 2007](#).

---

#### **76. Prescrizione di medicinali veterinari.**

1. È fatto divieto di fornire medicinali veterinari senza prescrizione medico-veterinaria ove la stessa sia prevista dalle norme vigenti ed in quantità diversa da quella prescritta.

2. I medici veterinari nel prescrivere i medicinali veterinari, devono limitarne la quantità al minimo necessario per il trattamento o la terapia.

3. Fatte salve le disposizioni più restrittive, la vendita di medicinali veterinari ad azione immunologica, di premiscele medicate nonché di medicinali veterinari contenenti chemioterapici, antibiotici, antiparassitari, corticosteroidi, ormoni, antinfiammatori, sostanze psicotrope, neurotrope, tranquillanti e beta-agonisti, prescritti per la terapia di animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, è effettuata soltanto dietro prescrizione di ricetta medico-veterinario non ripetibile in triplice copia, di cui la prima viene conservata dal farmacista, la seconda viene da questi inviata alla A.S.L. entro una settimana dalla vendita e la terza viene conservata dal titolare degli impianti di cui all'articolo 65.

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

a) delle caratteristiche delle confezioni;

b) della quantità e concentrazione del principio attivo contenuto nella confezione;

c) delle modalità d'uso;

d) del numero di animali che possono essere trattati con la singola confezione.

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

6. Fatte salve le norme specifiche previste per particolari categorie di medicinali, le prescrizioni di medicinali veterinari destinati ai soli animali da compagnia, in confezioni ad essi esclusivamente destinati è effettuata mediante ricetta ripetibile.

7. Le disposizioni di cui al comma 3 si applicano anche all'uso in deroga di cui all'articolo 11.

8. Le ASL, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali, vigilano costantemente sull'osservanza delle disposizioni di cui ai commi 1 e 2 ed effettuano controlli puntuali secondo i piani di farmacovigilanza di cui all'articolo 88.

---

---

**77. Termine di validità della ricetta.**

1. La ricetta non ripetibile in triplice copia di cui all'articolo 76, comma 3, ha la validità massima di dieci giorni lavorativi dalla data di emissione.

---

---

**78. Modalità per la dispensazione dei medicinali veterinari in caso di terapia d'urgenza.**

1. Il farmacista responsabile della vendita diretta può suggerire e consegnare un medicinale veterinario generico, avente denominazione diversa rispetto a quello prescritto, purchè sia più conveniente da un punto di vista economico per l'acquirente. Deve essere garantita l'identità della composizione quali-quantitativa del principio attivo, la stessa forma farmaceutica e la specie di destinazione.

2. Il farmacista responsabile della vendita diretta, nel caso in cui sussista l'urgenza di inizio della terapia, se il medicinale veterinario prescritto non è immediatamente disponibile, può consegnare un medicinale veterinario corrispondente purchè analogo a quello prescritto nella ricetta per composizione quali-quantitativa del principio attivo e degli eccipienti e per la specie di destinazione, previo assenso del veterinario che ha rilasciato la prescrizione. L'assenso deve essere regolarizzato nei cinque giorni lavorativi successivi mediante apposita comunicazione del medico veterinario, sottoscritta dallo stesso, da consegnare al farmacista.

---

---

**79. Registro dei trattamenti di animali destinati alla produzione di alimenti.**

1. Fatti salvi gli obblighi di registrazione da parte del veterinario, di cui all'[articolo 15 del decreto legislativo 16 marzo 2006, n. 158](#), i proprietari e i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti devono tenere un registro in cui riportare, relativamente all'acquisto, alla detenzione e alla somministrazione di medicinali veterinari, le seguenti indicazioni:

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

2. Il registro di cui al comma 1, a pagine prenumerate e vidimato dalla ASL, unitamente alle copie delle prescrizioni medico-veterinarie di cui all'articolo 76, comma 1, ed alla documentazione di acquisto, è conservato per 5 anni dall'ultima registrazione anche in caso di abbattimento degli animali prima della scadenza di tale periodo ed è esibito a richiesta della ASL per i controlli.

3. Almeno una volta l'anno la ASL esegue una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta del registro di cui al comma 1 e la sua regolarità <sup>(16)</sup>.

---

(16) Articolo così sostituito dalla lettera c) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

#### **80. Tenuta delle scorte di medicinali veterinari.**

1. Il titolare di impianti di cui all'articolo 65 può essere autorizzato dalla ASL a tenere adeguate scorte di medicinali veterinari purchè sussistano valide motivazioni e purchè ne sia responsabile un medico veterinario che le custodisce in idonei locali chiusi e tiene apposito registro di carico e scarico conforme a quanto stabilito all'articolo 79, comma 2, da conservarsi per tre anni dalla data dell'ultima registrazione o cinque anni nel caso in cui gli animali siano destinati alla produzione di alimenti per l'uomo <sup>(17)</sup>.

2. Il registro di cui al comma 1 può ricomprendere anche il registro dei trattamenti di cui all'articolo 79, comma 1, purchè siano presenti tutte le informazioni ivi richieste.

3. Almeno una volta l'anno la ASL esegue una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta del registro di cui al comma 1 e la sua regolarità.

---

(17) Comma così rettificato con *Comunicato 22 novembre 2006* (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

---

#### **81. Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di allevamento e custodia di animali destinati alla produzione di alimenti.**

1. Nel caso di impianti di allevamento e custodia di animali destinati alla produzione di alimenti, autorizzati alla detenzione di scorte di medicinali veterinari, un medico veterinario è responsabile della custodia e dell'utilizzazione delle stesse e della tenuta di un apposito registro di carico e scarico; lo stesso potrà individuare uno o più medici veterinari autorizzati ad operare in sua vece presso l'impianto di allevamento e custodia. I nominativi dei medici veterinari responsabili delle scorte devono essere indicati nella domanda di autorizzazione alla quale deve essere allegata dichiarazione scritta di accettazione da parte degli stessi con l'indicazione delle ulteriori strutture presso le quali risultano eventualmente responsabili delle stesse mansioni. Il medico veterinario responsabile ed i suoi sostituti non possono svolgere altresì incarichi di dipendenza o collaborazione presso enti o strutture pubbliche, aziende farmaceutiche, grossisti o mangimifici. La somministrazione agli animali dei medicinali veterinari costituenti le scorte deve avvenire nel rispetto degli obblighi di registrazione previsti dall'articolo 15 del decreto legislativo 16 marzo 2006, n. 158.

2. Non possono formare oggetto delle scorte i medicinali veterinari contenenti antibatterici e chemioterapici da somministrarsi attraverso gli alimenti liquidi o solidi, fatta salva la detenzione di quantitativi ridotti di tali medicinali, commisurati alle necessità dell'allevamento, sufficiente per un periodo non superiore a sette giorni, da utilizzare in situazioni che richiedano un pronto intervento terapeutico.

3. Per promuovere un impiego consapevole degli antibiotici e dei chemioterapici e limitare i trattamenti di massa, al fine della prevenzione dell'antibiotico resistenza, le organizzazioni e le associazioni dei veterinari e degli allevatori attivano conseguenti iniziative formative e divulgative per gli allevatori e i veterinari e ne danno annualmente specifica informazione al Ministero della salute <sup>(18)</sup>.

---

(18) Articolo così sostituito dalla lettera d) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

**82. Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di allevamento e custodia di animali non destinati alla produzione di alimenti.**

1. Nel caso di impianti di allevamento e custodia di animali non destinati alla produzione di alimenti, che siano autorizzati alla detenzione di scorte di medicinali veterinari, uno o più medici veterinari sono responsabili della custodia e dell'utilizzazione delle stesse. Gli obblighi di relativa registrazione vengono assolti, per il carico, conservando la documentazione di acquisto dei medicinali veterinari, e per lo scarico, mediante registrazione dell'utilizzo dei farmaci qualora si tratti di quelli di cui all'articolo 76, comma 5. I nominativi dei medici veterinari responsabili delle scorte devono essere indicati nella domanda di autorizzazione alla quale deve essere allegata dichiarazione scritta di accettazione da parte degli stessi con l'indicazione delle ulteriori strutture presso le quali risultano responsabili della tenuta di scorte.

---

**83. Termini.**

1. Le registrazioni previste dall'articolo 68 comma 1, lettera b), dall'articolo 71, comma 1, lettera b), e dall'articolo 80, comma 1, devono essere effettuate entro sette giorni lavorativi dall'espletamento dell'operazione cui si riferiscono.

---

**84. Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di cura degli animali.**

1. Le scorte di medicinali veterinari nelle strutture autorizzate all'esercizio dell'attività professionale veterinaria, sono tenute sotto la responsabilità del direttore sanitario della struttura. Gli stabilimenti utilizzatori, di cui all'articolo 2 del [decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116](#), possono detenere medicinali veterinari nelle tipologie e nei limiti strettamente necessari alla esecuzione delle sperimentazioni autorizzate. La detenzione e l'impiego di detti medicinali veterinari ricade sotto la diretta responsabilità del medico veterinario responsabile delle sperimentazioni.

2. Per gli interventi professionali urgenti da eseguire fuori dalle strutture veterinarie di cui al comma 1, i medici veterinari possono utilizzare i medicinali veterinari prelevati dalla scorta presente in detta struttura; il direttore sanitario della struttura tiene l'elenco aggiornato dei medici veterinari che possono utilizzare la scorta dei medicinali, esibendolo su richiesta delle autorità di controllo.

3. Il medico veterinario, nell'ambito della propria attività e qualora l'intervento professionale lo richieda, può consegnare all'allevatore o al proprietario degli animali le confezioni di medicinali veterinari della propria scorta e, nel caso di animali destinati alla produzione di alimenti, solo quelle da lui già utilizzate, allo scopo di iniziare la terapia in attesa che detto soggetto si procuri, dietro presentazione della ricetta redatta dal medico veterinario secondo le tipologie previste, le altre confezioni prescritte per il proseguimento della terapia medesima, fermi restando gli obblighi di registrazione di cui all'articolo 15 del [decreto legislativo 16 marzo 2006, n. 158](#), e successive modificazioni. Il medico veterinario, in deroga a quanto stabilito dal comma 4 del presente articolo e dall'articolo 82, registra lo scarico delle confezioni da lui non utilizzate <sup>(19)</sup>.

4. Gli adempimenti relativi al carico dei medicinali costituenti scorta ai sensi dei commi 1 e 6 vengono assolti conservando la documentazione di acquisto per tre anni; lo scarico degli stessi è richiesto solo nel caso di medicinali somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti, e vengono assolti annotando il trattamento effettuato sul registro di scarico, fermo restando l'obbligo di registrazione del trattamento e di conservazione di cui all'articolo 79.

5. Le strutture veterinarie di cui al comma 1, limitatamente all'impiego su animali non destinati alla produzione di alimenti per l'uomo ed esclusivamente per i casi previsti dall'articolo 10, comma 1, lettera b), n. 1), possono detenere scorte di medicinali ad uso umano, assolvendo agli adempimenti di registrazione di cui al comma 4. Tali medicinali possono essere somministrati agli animali unicamente dal medico veterinario della struttura veterinaria che li ha in cura e non possono essere in alcun modo ceduti ai proprietari degli animali stessi.

6. Alle strutture veterinarie di cui al comma 1 per l'esclusivo impiego nell'attività clinica nelle strutture medesime, possono essere ceduti, ricorrendo le condizioni previste dall'articolo 10, medicinali ad uso umano cedibili solo ad ospedali e case di cura, purchè non esistano anche in confezioni cedibili al pubblico, e i

medicinali prescrivibili solo da uno specialista ai sensi della normativa in materia di medicinali per uso umano. Tali medicinali possono essere impiegati, nei casi consentiti dall'articolo 10, nell'attività clinica all'interno della struttura medesima solo sotto il controllo del direttore sanitario che ne annota il carico e lo scarico nel registro di cui al comma 4, secondo le modalità ivi previste. Nel caso di sostanze ad azione stupefacente o psicotropa appartenenti alle tabelle I e II dell'articolo 14 del testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al [decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309](#), e successive modifiche, l'approvvigionamento avviene mediante ricetta speciale e nel rispetto delle registrazioni previste dall'[articolo 42 del citato decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309](#), e successive modificazioni. Sono esclusi dalla disciplina di cui al presente comma gli antibatterici <sup>(20)</sup>.

7. L'approvvigionamento di medicinali di cui ai commi 5 e 6, viene effettuato attraverso i canali autorizzati di distribuzione del farmaco umano e, limitatamente a quelli prescrivibili solo da uno specialista, solo attraverso le farmacie aperte al pubblico, dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile in triplice copia nella quale venga precisato che si tratta di approvvigionamento di scorte. Una copia della stessa ricetta deve essere inviata al servizio veterinario della azienda sanitaria a cura del responsabile alla vendita <sup>(21)</sup>.

8. Con decreto del Ministro della salute, possono essere definite le categorie di medicinali ad uso umano escluse dal campo di applicazione dei commi 5 e 6, ovvero quelle il cui utilizzo deve avvenire secondo particolari modalità.

---

(21) Comma così corretto con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

(19) Comma così sostituito dal comma 4-bis dell'[art. 13, D.L. 13 settembre 2012, n. 158](#), nel testo integrato dalla [legge di conversione 8 novembre 2012, n. 189](#).

(20) Comma così sostituito dalla lettera e) del comma 1 dell'[art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143](#) (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

#### **85. Modalità di tenuta delle scorte per attività zoiatrica.**

1. Il medico veterinario che svolge la propria attività professionale indipendentemente dall'esistenza delle strutture di cui all'articolo 84, comma 1, può munirsi di scorte di medicinali veterinari, previa autorizzazione rilasciata dal servizio veterinario della ASL. Nella richiesta di autorizzazione deve essere indicata l'ubicazione dei locali ed il nominativo del medico veterinario responsabile della scorta. Gli adempimenti relativi al carico e scarico dei medicinali costituenti scorta sono assolti applicando quanto previsto all'articolo 84, comma 4.

2. I locali destinati alla detenzione della scorta ai sensi del comma 1 devono essere resi accessibili su richiesta delle autorità di controllo.

3. Nel caso disciplinato al comma 1, si applica anche quanto previsto dall'articolo 84, comma 3.

---

#### **86. Modalità di conservazione e di utilizzo delle rimanenze di medicinali veterinari.**

1. Non costituiscono scorte ai sensi dell'articolo 80, comma 1, le rimanenze di medicinali veterinari al termine delle prescritte terapie effettuate mediante flaconi multidose o confezioni multiple ovvero di rimanenze dovute all'interruzione della terapia prescritta o sopraggiunta modifica della stessa. Tali rimanenze devono essere conservate conformemente alle modalità di conservazione indicate nell'etichettatura del medicinale veterinario. In caso di mancato utilizzo o di scadenza del medicinale si applica quanto previsto dall'articolo 117.

2. L'utilizzo delle rimanenze di cui al comma 1 può avvenire solo dietro specifica indicazione di un medico veterinario sul registro dei trattamenti e nel rispetto degli obblighi di registrazione di cui all'articolo 79 e dell'articolo 15 del decreto legislativo di attuazione della [direttiva n. 2003/74/CE](#).

---

**87. Campioni gratuiti.**

1. I campioni gratuiti di medicinali veterinari devono essere consegnati dal titolare dell'AIC o suo avente causa, previa compilazione di opportuna documentazione di scarico che attesti l'avvenuta consegna, esclusivamente ad un medico veterinario iscritto all'albo professionale. Ai fini della successiva gestione dei campioni gratuiti si applicano le norme di registrazione di cui al presente decreto legislativo e di cui al [decreto legislativo 16 marzo 2006, n. 158](#).

2. Ogni campione deve essere graficamente identico alla confezione più piccola messa in commercio. Il suo contenuto può essere inferiore, in numero di unità posologiche o in volume, a quello della confezione in commercio purchè risulti terapeuticamente idoneo; la non corrispondenza del contenuto e, eventualmente, del confezionamento primario della confezione autorizzata deve essere espressamente richiamato in etichetta. Unitamente al campione deve essere sempre consegnato il riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto secondo le linee guida vigenti adottate in sede comunitaria.

3. I campioni gratuiti di medicinali veterinari devono essere contrassegnati da apposita stampigliatura indelebile recante la dicitura: "campione gratuito-Vietata la vendita".

4. Non può essere fornito alcun campione dei medicinali disciplinati dal testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al [decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309](#), e successive modificazioni.

5. Ogni anno a ciascun veterinario possono essere consegnati dieci campioni per ogni concentrazione e per ogni forma farmaceutica di un medicinale veterinario esclusivamente nei 36 mesi successivi alla data di prima commercializzazione del prodotto.

6. Fermo restando quanto disposto dal comma 5, possono essere consegnati ogni anno al medico veterinario dieci campioni nell'ambito del listino aziendale dei medicinali veterinari in commercio da più di 36 mesi.

7. Con decreto del Ministro della salute possono essere definite ulteriori condizioni relative alla consegna ed utilizzazione dei campioni gratuiti anche in riferimento all'attività di informazione medico-scientifica <sup>(22)</sup>.

---

(22) Articolo così sostituito dalla lettera f) del comma 1 dell'art. 1, [D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143](#) (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

**88. Attività di ispezione e verifica.**

1. Le regioni e le province autonome:

a) predispongono piani di sorveglianza sul farmaco veterinario, sulla base di indicatori di rischio e di valutazioni di congruità dell'uso;

b) coordinano le attività delle aziende sanitarie in dipendenza delle tipologie di allevamento e delle esigenze di tutela sanitaria esistenti sul territorio di competenza.

2. I servizi veterinari delle ASL ed gli altri organismi competenti provvedono ad effettuare ispezioni e verifiche sulle attività di commercio all'ingrosso di medicinali veterinari e di vendita diretta degli stessi da parte di grossisti e fabbricanti, fermo restando le competenze del Ministero della salute a norma degli articoli 90 e 69.

3. Le regioni e le province autonome trasmettono annualmente al Ministero della salute una relazione sulle attività di cui al comma 2, al fine della complessiva vigilanza, programmazione e pianificazione degli interventi sul territorio nazionale.

4. È istituito un nucleo nazionale di farmacosorveglianza sui medicinali veterinari costituito da rappresentanti del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanità, degli Istituti zooprofilattici sperimentali, del Nucleo Carabinieri per la tutela della salute, della Guardia di finanza e degli Assessorati alla sanità delle regioni e delle

province autonome, con il compito di rendere più efficienti le ispezioni e i controlli di cui al comma 2. Con decreto del Ministro della salute sono individuate caratteristiche strutturali e modalità operative del nucleo <sup>(23)</sup>  
<sup>(24)</sup>.

5. Con decreto del Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome, possono essere stabilite, nel rispetto delle norme comunitarie, condizioni e prescrizioni di carattere generale, relative a tutti i medicinali, le premiscele medicate e gli alimenti medicamentosi ad uso veterinario, ivi comprese disposizioni sull'etichettatura, confezionamento e sulle modalità di prescrizione e di impiego.

---

(23) Per la proroga del Nucleo Nazionale previsto dal presente comma vedi il comma 2 dell'art. 1, D.L. 28 giugno 2012, n. 89.

(24) In attuazione di quanto disposto dal presente comma vedi il D.M. 14 maggio 2009.

---

#### **89. Codice a barre.**

1. Ai fini dell'assolvimento degli obblighi di registrazione di cui agli articoli 68, comma 1, lettera b), e 71, comma 1, lettera b), il fabbricante del medicinale veterinario immesso in commercio provvede ad applicare sulle singole confezioni un codice a barre dal quale sia rilevabile, attraverso lettore ottico, anche il numero di lotto, in conformità con l'articolo 6-*octies* del *decreto-legge 30 dicembre 2004, n. 314*, convertito, con modificazioni, dalla *legge 1° marzo 2005, n. 26*.

2. Fatte salve le informazioni previste dal presente decreto, il Ministero della salute disciplina le modalità di registrazione che prevedano l'impiego del codice a barre di cui al comma 1, nonché le modifiche al modello di ricetta medico veterinaria <sup>(25)</sup>.

---

(25) In attuazione di quanto disposto dal presente articolo vedi il D.M. 17 dicembre 2007.

---

#### **90. Vendita in esercizi commerciali.**

1. La vendita al dettaglio e all'ingrosso dei medicinali veterinari ad azione antiparassitaria e disinfestante per uso esterno, nonché dei medicinali veterinari destinati ad essere utilizzati esclusivamente per i pesci di acquario, gli uccelli da gabbia e da voliera, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i furetti, i conigli da compagnia ed i piccoli roditori, può essere effettuata anche negli esercizi commerciali rientranti nella relativa tabella merceologica purchè non sia previsto obbligo di prescrizione medico-veterinaria.

2. Gli esercizi di cui al comma 1 si approvvigionano dei predetti medicinali veterinari dai fabbricanti titolari di AIC e dai grossisti autorizzati <sup>(26)</sup>.

---

(26) Articolo così sostituito dalla lettera g) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

### **Titolo VII**

#### **Farmacovigilanza**

#### **91. Segnalazione di sospette reazioni avverse.**

1. Chiunque ha motivo di ritenere che dall'utilizzo di un medicinale veterinario sono derivate sospette reazioni

avverse ne dà comunicazione al Centro regionale di farmacovigilanza, di cui all'articolo 94, comma 2, e al Ministero della salute che adotta, senza nuovi o maggiori oneri per il bilancio dello Stato, ogni provvedimento ritenuto necessario.

2. Il Ministero della salute può definire specifici obblighi a carico dei veterinari o degli altri operatori sanitari relativi alla segnalazione di sospette gravi o inattese reazioni avverse su animali o sull'uomo.

3. I veterinari ed i farmacisti riferiscono al Ministero della salute e ai Centri regionali di farmacovigilanza di cui all'articolo 94 di ogni sospetta reazione avversa sull'animale e sull'uomo o dell'eventuale mancanza di efficacia collegata all'utilizzo di un medicinale veterinario. Le segnalazioni sono effettuate utilizzando il modello armonizzato di cui all'allegato II, conforme alle linee guida dell'Agenzia.

4. Le schede di segnalazione di cui al comma 3 sono trasmesse di norma entro quindici giorni lavorativi dal momento della conoscenza dell'evento. Nel caso in cui le reazioni avverse siano da considerarsi gravi, il predetto termine è ridotto a sei giorni lavorativi.

---

## **92. Gestione del sistema di farmacovigilanza.**

1. Il Ministero della salute gestisce un sistema di farmacovigilanza ai fini dell'adozione delle decisioni regolamentari appropriate ed armonizzate riguardanti i medicinali veterinari autorizzati nella Comunità e considerate le informazioni su sospette reazioni avverse derivanti dai medicinali veterinari in condizioni normali d'impiego, il Ministero della salute istituisce un sistema di farmacovigilanza veterinaria. Tale sistema è volto a raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda le reazioni avverse dei medicinali veterinari sugli animali e sull'uomo e per valutare scientificamente tali informazioni.

2. Il sistema di farmacovigilanza fa capo al Ministero della salute ed è costituito dallo stesso Ministero e dai Centri regionali di farmacovigilanza di cui all'articolo 94.

3. Le informazioni relative alle reazioni avverse, devono essere correlate ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari ai quali si riferiscono.

4. Il Ministero della salute provvede affinché le informazioni appropriate raccolte mediante il sistema siano comunicate agli altri Stati membri ed all'Agenzia.

5. Il sistema di farmacovigilanza deve, altresì, tenere conto di tutte le informazioni relative alla mancanza dell'efficacia attesa, all'uso improprio, agli studi circa la validità dei tempi d'attesa ed agli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali veterinari. Tali informazioni sono interpretate alla luce delle linee guida dell'Agenzia e, possono essere poste a fondamento di provvedimenti che impongano prescrizioni al titolare dell'AIC, qualora si ritenga possano avere influenza sui benefici o rischi intrinseci all'utilizzo del medicinale veterinario cui si riferiscono.

---

## **93. Controllo delle attività di farmacovigilanza.**

1. Per garantirne l'indipendenza, la gestione delle risorse utilizzate per l'attività di farmacovigilanza, il funzionamento delle reti di comunicazione e la sorveglianza sul mercato relativamente alla qualità, sicurezza ed efficacia, avvengono sotto il controllo permanente del Ministero della salute.

---

## **94. Sistema nazionale di farmacovigilanza.**

### 1. Il Ministero della salute:

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

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

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

2. Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano istituiscono, nell'ambito degli stanziamenti di bilancio loro assegnati, i Centri regionali di farmacovigilanza, avvalendosi degli Istituti zooprofilattici, delle facoltà universitarie di medicina veterinaria o di altri centri specializzati. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano provvedono altresì nell'ambito delle loro competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel settore della farmacovigilanza. I Centri regionali, fermo restando ulteriori compiti eventualmente individuati nella normativa regionale, assicurano in particolare:

a) l'esame delle schede di segnalazione pervenute ai sensi dell'articolo 91, comma 3, e le integrano con i dati eventualmente mancanti, acquisendo le opportune informazioni presso l'autore della segnalazione e il titolare dell'AIC;

b) la predisposizione e l'esecuzione di eventuali esami di laboratorio, clinici ed anatomo-istopatologici utili alla valutazione di causalità;

c) l'effettuazione della valutazione di causalità, ove scaturiscano rischi per la salute pubblica o per la salute degli animali, informandone le Aziende sanitarie locali competenti per territorio;

d) il mantenimento di un costante aggiornamento del Ministero della salute sull'attività svolta;

e) la trasmissione al Ministero della salute delle segnalazioni validate, affinché quest'ultimo attivi i provvedimenti necessari a tutela della salute pubblica;

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

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

---

### 95. Responsabile del sistema di farmacovigilanza.

1. Il titolare dell'AIC del medicinale veterinario deve disporre a titolo stabile e continuativo di una persona responsabile del sistema di farmacovigilanza, di seguito denominata persona qualificata in possesso del diploma di laurea ai sensi della [legge 19 novembre 1990, n. 341](#), e successive modificazioni, o altro titolo riconosciuto equivalente in medicina, medicina veterinaria, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutica, chimica e biologia.

2. La persona qualificata di cui al comma 1 deve risiedere nella comunità ed è responsabile di quanto segue:

a) dell'istituzione e del funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le sospette reazioni avverse comunicate al personale dell'impresa ed ai suoi rappresentanti siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione in un unico luogo nel territorio comunitario;

b) di elaborare per le autorità competenti le relazioni di cui all'articolo 96, nella forma stabilita, conformemente alle linee guida menzionate nell'articolo 91, comma 3;

c) della trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta del Ministero della salute di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale veterinario, ivi comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale veterinario stesso;

d) della trasmissione al Ministero della salute di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi intrinseci ad un medicinale veterinario, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi di sorveglianza dopo l'immissione in commercio.

3. Indipendentemente da quanto previsto al comma 1, le persone che hanno svolto, a titolo stabile e continuativo, nei due anni precedenti la data di entrata in vigore del presente decreto, l'attività di responsabile del sistema di farmacovigilanza, possono continuare a svolgere tale attività.

---

#### **96. Obblighi del titolare dell'AIC.**

1. Il titolare dell'AIC registra in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse verificatesi nella Comunità o in un Paese terzo e ne dà comunicazione al Ministero della salute redigendone una relazione in conformità alle linee guida di cui all'articolo 91, comma 3, salvo circostanze eccezionali tali reazioni sono oggetto di una relazione comunicata per via telematica.

2. Il titolare dell'AIC registra e comunica con modalità idonee a lasciare traccia scritta, al Ministero della salute e all'Autorità competente dell'eventuale altro Stato membro nel cui territorio si è verificato, qualunque sospetta reazione avversa grave nell'animale, qualunque reazione avversa sull'uomo correlata all'uso dei propri medicinali veterinari. La registrazione e la comunicazione devono essere effettuate senza ritardo e comunque non oltre quindici giorni da quando ne ha avuto comunicazione.

3. Gli obblighi di cui al comma 1 si applicano anche nel caso in cui si può ragionevolmente presumere che il titolare dell'AIC sia comunque venuto a conoscenza dell'evento.

4. Il titolare dell'AIC provvede affinché tutte le sospette reazioni avverse gravi inattese su animali e le sospette reazioni avverse sull'uomo, ed ogni sospetta trasmissione di un agente infettivo tramite un medicinale veterinario verificatesi nel territorio di un Paese terzo siano comunicate, senza ritardo, al Ministero della salute in conformità alle linee guida di cui all'articolo 91, comma 3. Il Ministero della salute, entro quindici giorni dal ricevimento della comunicazione mette a disposizione dell'Agenzia e delle altre autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale veterinario è autorizzato, le suddette informazioni.

5. Nei casi in cui le comunicazioni di cui ai commi precedenti riguardano i medicinali veterinari per i quali l'Italia ha agito da Paese di riferimento nella procedura di cui agli articoli 36 e 37, il Ministero della salute è responsabile di svolgere le valutazioni del caso e di assumere gli eventuali provvedimenti che si rendessero necessari in relazione alle sospette reazioni avverse di cui ha avuto comunicazione.

6. Salvo siano stati stabiliti più rigorosi requisiti al momento del rilascio dell'AIC o successivamente, il titolare dell'AIC deve presentare al Ministero della salute le informazioni su tutte le sospette reazioni avverse immediatamente su richiesta e comunque in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:

- a) almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'AIC e fino al momento dell'immissione in commercio;
- b) almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio;
- c) una volta l'anno per i due anni seguenti al periodo di cui alla lettera b);
- d) ogni tre anni per il periodo successivo al periodo di cui alla lettera c).

7. I rapporti periodici di cui al comma 6, devono contenere anche eventuali informazioni relative alle sospette reazioni avverse in seguito all'uso improprio dei medicinali veterinari, nonché quelle relative alla sospetta mancanza di efficacia attesa. Gli stessi rapporti contengono, infine, una valutazione scientifica del rapporto rischio-beneficio relativo all'uso del medicinale veterinario in questione.

8. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare può chiedere una modifica dei termini di cui al comma 6, presentando una domanda di variazione ai sensi del [regolamento \(CE\) n. 1084/2003](#) della Commissione.

9. Il titolare dell'AIC non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativi al proprio medicinale veterinario autorizzato se non dopo averne data comunicazione preventiva al Ministero della salute. Il titolare dell'AIC assicura in ogni caso che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

---

---

**97. Scambio di informazioni.**

1. Al fine di agevolare lo scambio delle informazioni inerenti la farmacovigilanza dei medicinali veterinari in commercio nella comunità, il Ministero della salute si avvale della rete informatizzata attivata, per tale finalità, dall'Agenzia in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione.

2. Nel caso si verificano sospetti di gravi effetti collaterali negativi e di effetti collaterali negativi sull'uomo o sospetti di mancanza di efficacia attesa, il Ministero della salute assicura che le segnalazioni ricevute, siano trasmesse, senza ritardo, attraverso la rete informatica di cui al comma 1, all'Agenzia e agli altri Stati membri nel rispetto di quanto previsto dalle linee guida dell'Agenzia di cui all'articolo 98. Tale comunicazione comunque deve avvenire entro quindici giorni di calendario dall'avvenuta comunicazione al Ministero della salute.

3. Il Ministero della salute mette a disposizione del titolare dell'AIC immediatamente o comunque entro quindici giorni di calendario dalla data di comunicazione degli effetti collaterali di cui al comma 2, le informazioni ricevute, e provvede anche a fornirne tempestiva notizia al pubblico mediante il sito istituzionale informatico del Ministero della salute.

4. L'obbligo di cui al comma 3 è previsto solo nel caso in cui il titolare dell'AIC non sia già a conoscenza delle stesse informazioni ricevute dal Ministero della salute.

---

---

**98. Elenchi reazioni avverse.**

1. Il Ministero della salute, avvalendosi anche dei Centri regionali di farmacovigilanza, effettua la raccolta, il controllo e la predisposizione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi effettuata in conformità alla specifiche linee guida dell'Agenzia.

2. Il titolare dell'AIC utilizza, ai fini delle segnalazioni di effetti collaterali negativi, la terminologia medico veterinaria internazionale di cui alle linee guida dell'Agenzia.

---

---

**99. Sospensione e revoca a seguito di segnalazioni di farmacovigilanza.**

1. Il Ministero della salute, se in seguito a valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza nel settore veterinario ritiene necessario sospendere, revocare o modificare le condizioni dell'AIC per limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza, ne informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'AIC.

2. Il Ministero della salute, se ritiene necessario, ai fini di tutela della salute umana o animale, l'adozione di provvedimenti di urgenza, può sospendere l'AIC di un medicinale veterinario, informandone l'Agenzia, la commissione e gli altri Stati membri al più tardi il primo giorno feriale successivo a quello in cui ha ricevuto la notizia da cui deriva tale esigenza.

---

---

**Titolo VIII****Vigilanza e sanzioni**

## Capo I

### Vigilanza

#### **100. Ispezioni e controlli.**

1. Il Ministero della salute verifica che le disposizioni del presente decreto siano rispettate, effettuando ispezioni con cadenza almeno triennale ed effettuando controlli a campione utilizzando un laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali, o un laboratorio designato a tale fine.

2. Il Ministero della salute può procedere alle ispezioni di cui al comma 1, senza preavviso presso i fabbricanti di sostanze attive utilizzate come materie prime nel medicinale veterinario, presso i locali dove si effettua la produzione, il controllo e l'immagazzinamento del medicinale veterinario e presso i locali del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni volta che ritenga sussistano motivi per sospettare che non siano osservati i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 52, ed adottati dalla commissione. Tali ispezioni possono svolgersi anche su richiesta di un altro Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia.

3. Il Ministero della salute può procedere ad ispezionare l'officina di produzione di materie prime su richiesta del fabbricante.

4. Le ispezioni sono effettuate da rappresentanti incaricati dal Ministero della salute a cui sono conferiti i seguenti poteri:

a) ispezionare gli stabilimenti di produzione e di commercio, nonché i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, all'esecuzione di controlli, in conformità dell'articolo 47, comma 1, lettera a);

b) prelevare campioni ai fini di un'analisi indipendente da parte di un laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali o da parte di un laboratorio designato a tal fine dal Ministero della salute;

c) esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore al 9 ottobre 1981 che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del metodo di fabbricazione;

d) ispezionare i locali, i registri ed i documenti dei titolari dell'AIC o delle imprese incaricate dal titolare di realizzare le attività di cui al titolo VII, ed in particolare agli articoli 95 e 96.

5. Il Ministero della salute adotta ogni opportuna disposizione affinché i processi di fabbricazione impiegati nella produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica siano totalmente convalidati e assicurino la costanza qualitativa dei lotti.

6. I rappresentanti incaricati dal Ministero della salute riferiscono dopo ciascuna ispezione di cui al comma 1 in merito all'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione adottati dalla commissione o, eventualmente, dei requisiti di cui al titolo VII. Il contenuto di queste relazioni è comunicato al fabbricante o al titolare dell'AIC sottoposto all'ispezione.

7. Fatti salvi i diversi accordi eventualmente conclusi tra la Comunità ed un Paese terzo, il Ministero della salute può chiedere al fabbricante stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.

8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se questa accerta l'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, il Ministero della salute rilascia al fabbricante un certificato di buone prassi di fabbricazione. Se le ispezioni sono effettuate su richiesta degli organismi preposti alla Farmacopea europea, viene rilasciato, se del caso, un certificato di conformità alla monografia della Farmacopea.

9. Il Ministero della salute iscrive i certificati di buone prassi di fabbricazione rilasciati a norma del comma 8 nella specifica banca dati tenuta dall'Agenzia.

10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, tale informazione è iscritta, senza ritardo, nella banca dati di cui al comma 9.

---

#### **101. Controlli da parte dei titolari.**

1. Il titolare dell'AIC e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, forniscono la prova

dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale veterinario e sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'AIC.

2. Ai fini dell'applicazione del comma 1, il Ministero della salute può richiedere al titolare dell'AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, di cui all'articolo 54, in conformità a quanto previsto dall'articolo 55, comma 4.

3. Il titolare dell'AIC si assicura che siano conservati sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente ad effettuare prove analitiche complete, almeno un'analisi chimico-fisica, quali-quantitativa e biologica o microbiologica, e li fornisce su richiesta al Ministero della salute.

---

#### **102. Controlli per motivi di salute.**

1. Il Ministero della salute, qualora lo ritenga necessario per motivi di salute umana o degli animali, può richiedere al titolare dell'AIC di un medicinale veterinario ad azione immunologica di sottoporre al controllo di un laboratorio ufficiale di cui all'articolo 27, comma 1, lettera b), i campioni prelevati dai lotti del prodotto sfuso o del medicinale veterinario affinché siano esaminati prima di essere immessi sul mercato.

2. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC fornisce, senza ritardo, i campioni di cui al comma 1, unitamente ai resoconti di controllo di cui all'articolo 101, comma 2.

3. Il Ministero della salute informa gli altri Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato, e la Direzione europea della qualità dei medicinali, circa la propria intenzione di controllare i lotti o il lotto in questione. In tal caso le autorità competenti di un altro Stato membro non applicano le disposizioni del comma 1.

4. Il laboratorio incaricato del controllo di cui al comma 1, esaminati i resoconti di controllo di cui all'articolo 101, comma 2, rinnova sui campioni presentati tutte le prove eseguite dal fabbricante sul prodotto finito, secondo le disposizioni previste a questo scopo nel fascicolo dell'AIC. L'elenco delle prove che devono essere ripetute può essere ridotto, ove ciò risulti consentito, purchè tale riduzione risulti da un accordo tra tutti gli Stati membri interessati e con la Direzione europea della qualità dei medicinali. Per i medicinali veterinari ad azione immunologica oggetto di un'AIC a norma del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#), l'elenco delle prove che il laboratorio di controllo deve ripetere può essere ridotto solo previo parere favorevole dell'Agenzia.

5. I risultati delle prove, di cui al comma 4, effettuati in un altro Stato sono riconosciuti.

6. La ripetizione delle prove di cui al comma 4 deve essere completata entro sessanta giorni dalla data in cui il laboratorio ha ricevuto i campioni, salvo il caso in cui sia necessario un periodo di tempo maggiore e lo stesso sia stato comunicato alla Commissione europea dal Ministero della salute. Lo stesso Ministero vigila sul rispetto di tali termini.

7. Il Ministero della salute notifica i risultati delle prove agli altri Stati membri interessati, alla Direzione europea della qualità dei medicinali, al titolare dell'AIC ed eventualmente al fabbricante entro sessanta giorni dalla comunicazione dell'esito delle prove di cui al comma 4.

8. Qualora il Ministero della salute constati la non conformità di un lotto di prodotto veterinario ai resoconti di controllo del fabbricante o alle specifiche dell'AIC, adotta tutti i necessari provvedimenti nei confronti del titolare della stessa ed eventualmente del fabbricante, e ne informa gli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario è autorizzato.

9. Il Ministero della salute sentito il laboratorio di cui all'articolo 27, comma 1, lettera b), stabilisce, sulla base di un'analisi del rischio, il programma annuale di controllo della composizione dei medicinali veterinari, le cui analisi sono effettuate dal citato laboratorio.

---

#### **103. Sospensione, revoca o modifica dell'AIC.**

1. Il Ministero della salute sospende, revoca o modifica un'AIC qualora sia accertato che:

a) la valutazione del rapporto rischio beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto segnatamente dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza del consumatore quando l'autorizzazione riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

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

c) il medicinale veterinario non ha la composizione qualitativa, e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di 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) il medicinale veterinario è autorizzato per un uso vietato da successive disposizioni comunitarie;

f) le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 31, sono erronee;

g) i controlli di cui all'articolo 101, comma 1, non sono stati effettuati.

2. Quando una disciplina comunitaria è ancora in corso d'adozione, il Ministero della salute può rifiutare il rilascio dell'AIC di un medicinale veterinario, se ritiene che tale misura sia necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica dei consumatori o della salute degli animali.

3. L'AIC può essere inoltre sospesa, ritirata, revocata o modificata qualora sia accertato quanto segue:

a) le informazioni figuranti nel fascicolo a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17 non sono state modificate a norma dell'articolo 31, commi 1 e 4;

b) gli elementi nuovi di cui all'articolo 31, comma 3, non sono stati portati a conoscenza del Ministero della salute.

---

#### **104. Divieto di distribuzione e ritiro dal commercio.**

1. Salvo quanto previsto all'articolo 103, il Ministero della salute vieta la distribuzione del medicinale veterinario e ne ordina il ritiro dal commercio qualora sia accertato che:

a) la valutazione del rapporto rischio beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto segnatamente dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza e dei vantaggi in materia di salute del consumatore quando l'autorizzazione riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

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

c) il medicinale veterinario non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di 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 101, comma 1, o non sono stati rispettati altri obblighi o condizioni relativi al rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione.

2. Il Ministero della salute può limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal commercio ai soli lotti di fabbricazione oggetto della contestazione di cui al comma 1.

---

#### **105. Sospensione o revoca dell'autorizzazione alla fabbricazione.**

1. Il Ministero della salute sospende o revoca l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di

preparazioni o per l'insieme di queste, quando viene meno una delle condizioni previste all'articolo 47.

2. In caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da Paesi terzi di medicinali veterinari il Ministero della salute, oltre alle misure previste all'articolo 94 può disporre la sospensione della fabbricazione o vietare l'importazione, nonché revocare o sospendere l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

---

**106. Divieto di fabbricazione, importazione, detenzione, vendita, fornitura e impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica.**

1. Il Ministero della salute al fine del controllo della eradicazione di una malattia degli animali, può vietare su tutto il territorio nazionale o su parte di esso la fabbricazione, l'importazione, la detenzione, la vendita, la fornitura e l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, qualora si accerti che:

a) la somministrazione del prodotto in questione agli animali interferisce con l'attuazione di un programma nazionale volto a diagnosticare, controllare o eradicare malattie animali, ovvero può creare difficoltà nella certificazione dell'assenza di contaminazione degli animali vivi o degli alimenti o di altri prodotti ottenuti dagli animali trattati;

b) la malattia per la quale il prodotto dovrebbe conferire l'immunità risulta sostanzialmente assente dal territorio preso in considerazione.

2. In applicazione del comma 1, il Ministero della salute può rifiutare il rilascio di una AIC richiesta secondo le procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38.

---

**107. Divieto di pubblicità.**

1. È vietata la pubblicità al pubblico dei medicinali veterinari che:

a) sono dispensati soltanto dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria;

b) contengono sostanze psicotrope o stupefacenti.

---

**Capo II**

**Sanzioni**

**108. Sanzioni.**

1. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque immette in commercio medicinali veterinari senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 5, comma 1, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 10.329,00 a euro 61.974,00.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque, violando la disposizione dell'articolo 9, comma 1, somministra agli animali medicinali veterinari non autorizzati è soggetto alla sanzione di cui al comma 1. È soggetto al pagamento della medesima sanzione il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari che viola le disposizioni dell'articolo 31, commi 1 e 4.

3. Salvo che il fatto costituisca reato, il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali

veterinari che viola le disposizioni dell'articolo 35, commi 1 e 2 è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

4. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque fabbrica medicinali veterinari senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 46, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1. È soggetto al pagamento della medesima sanzione chiunque, non rispettando le condizioni previste dall'articolo 69, commi 1, 2, 4 e 7 somministra agli animali o detiene, cede, commercializza o importa sostanze farmacologicamente attive <sup>(27)</sup>.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque distribuisce all'ingrosso medicinali veterinari o detiene o distribuisce all'ingrosso materie prime farmacologicamente attive senza le autorizzazioni previste dagli articoli 66, comma 1, e 69, comma 2, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

6. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque vende al dettaglio medicinali veterinari non rispettando le condizioni previste dall'articolo 70, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento della sanzione prevista al comma 1.

7. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque viola il divieto di distribuzione di medicinali nei casi previsti dall'articolo 104, comma 1, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

8. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque non osserva i provvedimenti di modifica, di sospensione e di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio adottati a norma del presente decreto è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 15.493,00 a euro 92.962,00.

9. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque non osserva le prescrizioni imposte con le autorizzazioni rilasciate a norma del presente decreto è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.582,00 a euro 15.493,00.

10. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che viola il divieto di pubblicità dei medicinali veterinari indicati all'articolo 107, comma 1, lettere a) e b), è soggetto al pagamento della sanzione amministrativa pecuniaria di cui al comma 9.

11. Salvo che il fatto costituisca reato, il veterinario che non osserva le disposizioni degli articoli 10 e 11 è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 1.549,00 a euro 9.296,00. È soggetto alla medesima sanzione chiunque fornisce medicinali veterinari senza la prescrizione prevista dall'articolo 76, commi 1, 2 e 3 <sup>(28)</sup>.

12. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante di medicinali veterinari che non osserva gli obblighi imposti dall'articolo 52, comma 1, lettere a) e f), e dall'articolo 54, comma 1, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.164,00 a euro 30.987,00. È soggetta al pagamento della medesima sanzione la persona qualificata di cui all'articolo 54 che non rispetta gli obblighi di vigilanza cui è tenuto a norma dell'articolo 55, comma 1, lettere a) e b).

13. Salvo che il fatto costituisca reato, il veterinario o il farmacista o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o la persona di cui deve disporre il titolare medesimo o chiunque altro vi è tenuto che non rispetta gli obblighi di comunicazione e di segnalazione previsti dagli articoli 91 e 96, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.600,00 a euro 15.500,00.

14. Salvo che il fatto costituisca reato, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che viola gli obblighi di informazione e di comunicazione previsti dall'articolo 32, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.164,00 a euro 30.987,00.

15. Salvo che il fatto costituisca reato, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario che viola le prescrizioni imposte dalle disposizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo stabilite dagli articoli 58, 59, 60 e 61 è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.582,00 a euro 15.493,00. È soggetto alla medesima sanzione il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario omeopatico che non osserva le prescrizioni imposte dalle disposizioni in materia di etichettatura dei medicinali omeopatici stabilite dall'articolo 64.

16. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante di medicinali veterinari che non osserva le disposizioni previste dall'articolo 52, comma 1, lettera g), numeri 1), 2), 3) e 4), è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.065,00 a euro 12.394,00. È soggetta al pagamento della medesima sanzione la persona qualificata di cui all'articolo 54 che non osserva l'obbligo imposto dall'articolo 55, comma 4.

17. Salvo che il fatto costituisca reato, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 13 il fabbricante o il distributore autorizzato che non osserva l'obbligo di registrazione previsto dall'articolo 69, comma 5. È soggetto al pagamento della medesima sanzione il titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta che non osserva le prescrizioni imposte dall'articolo 71, il proprietario o il responsabile di animali destinati alla produzione di alimenti che non osserva le disposizioni dell'articolo 79, il titolare degli impianti di cui all'articolo 65 e il veterinario responsabile che non osservano gli obblighi di tenuta dei registri stabiliti dagli articoli 80, 81, 82, 84 e 85 <sup>(29)</sup>.

18. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque violando il divieto stabilito dall'articolo 116, comma 1, destina al consumo umano prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali senza la prescritta autorizzazione è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria di cui al comma 1.

---

(27) Comma così sostituito dal n. 1) della lettera h) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

(28) Comma così sostituito dal n. 2) della lettera h) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

(29) Comma così sostituito dal n. 3) della lettera h) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

### Capo III

#### Disposizioni finanziarie

##### **109. Spese relative all'attività ispettiva.**

1. Le spese relative alle attività ispettive del Ministero della salute, sia antecedenti sia successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico dei titolari delle aziende e degli stabilimenti interessati.

2. Tali spese sono calcolate in base alle disposizioni sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale, nonché sul compenso di cui al comma 4.

3. Le somme erogate per l'effettuazione delle attività ispettive di cui al comma 1, affluenti al capitolo di entrata n. 2230-articolo 2 dello stato di previsione delle entrate, sono riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Tali risorse sono utilizzate per il rimborso delle spese conseguenti a tali attività.

4. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al comma 1 è corrisposto lo stesso compenso previsto per i funzionari incaricati di svolgere gli accertamenti tecnici presso gli stabilimenti di produzione dei medicinali per uso umano.

5. Il Ministero della salute per effettuare le ispezioni ed i controlli previsti dal presente decreto, si avvale oltre che degli ispettori per le buone prassi di fabbricazione individuati con decreto dirigenziale anche di personale dell'Istituto superiore di sanità <sup>(30)</sup>.

---

(30) Articolo prima rettificato con [Comunicato 22 dicembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 dicembre 2006, n. 297) e poi così sostituito dalla lettera i) del comma 1 dell'art. 1, D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143 (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

##### **110. Tariffe.**

1. Per l'esame delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del presente decreto sono dovute al Ministero della salute tariffe di importo pari ad un decimo degli importi stabiliti dall'articolo 5 del regolamento (CE) 297/1995 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, e successivi aggiornamenti. L'importo delle tariffe deve in ogni caso coprire il costo del servizio. L'attestazione del versamento deve essere allegata alla domanda.

2. Il Ministro della salute, con proprio decreto, adottato ai sensi dell'[articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407](#), ridetermina, ove necessario, le tariffe in vigore o introduce le nuove tariffe dovute per le attività di cui al comma 7, diverse da quelle previste al comma 1.

3. Le somme derivanti dalle tariffe di cui al comma 1 vengono acquisite al capo XX - capitolo 2230, articolo 14, dello stato di previsione delle entrate e assoggettate allo stesso regime delle tariffe di cui all'[articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407](#).

4. In attuazione del [regolamento \(CE\) 726/2004](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, il Ministero della salute stipula contratti di collaborazione con l'Agenzia per la valutazione di medicinali soggetti a procedura di autorizzazione comunitaria.
5. Le somme erogate dall'Agenzia a favore del Ministero della salute relative alle prestazioni previste dai contratti di cui al comma 4, affluiscono al capo XX - capitolo 2230, articolo 13, dello stato di previsione delle entrate.
6. Gli importi di cui al comma 5 sono riassegnati ad apposito capitolo dello stato di previsione del Ministero della salute. Il relativo stanziamento di bilancio è utilizzato per far fronte alle spese di missione in Italia ed all'estero degli esperti italiani e stranieri che operano nel quadro delle attività previste nei contratti di cui al comma 4, nonché ai compensi per prestazioni professionali rese sulla base di specifici accordi.
7. Gli oneri derivanti dall'espletamento delle attività relative al rilascio delle autorizzazioni previste dal presente decreto, alle modifiche ed al rinnovo delle stesse, nonché quelli derivanti dalle attività ispettive sia antecedenti che successive al loro rilascio, comprese quelle derivanti da esami e controlli svolti da laboratori nei casi previsti dalle norme del presente decreto, sono a carico dei soggetti nei cui confronti viene svolta l'attività, con le modalità stabilite dai commi 1, 2 e 3. Le regioni e le province autonome, nonché le ASL provvedono all'attuazione degli adempimenti di competenza con spese a carico dei richiedenti, secondo tariffe e modalità da determinarsi con proprie disposizioni, sulla base del costo effettivo del servizio.
8. Le attività previste dal presente decreto vengono espletate dalle amministrazioni competenti a decorrere dalla data di entrata in vigore dei provvedimenti attuativi previsti dal presente articolo.
9. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio <sup>(31)</sup>.

---

(31) Articolo così sostituito dalla lettera l) del comma 1 dell'art. 1, [D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143](#) (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

## **Titolo IX**

### **Disposizioni generali**

#### **111.** *Validità dell'ispezione nel territorio dell'Unione europea.*

1. Il Ministero della salute comunica, senza ritardo alle Autorità di un altro Stato membro che ne abbia fatto richiesta motivata, le relazioni previste dall'articolo 100, comma 6.
2. Le conclusioni raggiunte in seguito alle ispezioni di cui all'articolo 100, commi 1, 2, 3 e 4, effettuate dagli ispettori dello Stato membro interessato valgono per tutta la Comunità.
3. In circostanze eccezionali, quando per validi motivi di salute pubblica o veterinaria il Ministero della salute non ritiene di poter accettare le conclusioni di cui ad una ispezione effettuata in altro Stato membro, ne informa immediatamente la Commissione e l'Agenzia.

---

#### **112.** *Comunicazioni adottate a norma degli articoli 103 e 104.*

1. Il Ministero della salute comunica, senza ritardo, all'Agenzia i provvedimenti adottati a norma degli articoli 103 e 104, fatta eccezione per i provvedimenti di mera sospensione.
2. Il titolare dell'AIC notifica immediatamente agli Stati membri interessati qualunque suo intervento volto a sospendere l'immissione in commercio di un medicinale veterinario o a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale intervento qualora questo riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della sanità pubblica. Il Ministero della salute provvede a che queste informazioni siano portate, senza ritardo, a conoscenza dell'Agenzia.

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

---

---

**113. Comunicazioni sui medicinali veterinari omeopatici.**

1. Il Ministero della salute comunica alle competenti autorità degli altri Stati membri ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici veterinari fabbricati ed immessi in commercio.

---

---

**114. Certificati attestanti l'autorizzazione alla fabbricazione.**

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 alla fabbricazione. Il Ministero della salute, nel rilasciare tali certificati, rispetta le seguenti condizioni:

a) tiene conto delle disposizioni amministrative vigenti, in materia di certificati, dell'Organizzazione mondiale della sanità;

b) fornisce, nel caso di medicinali veterinari autorizzati e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato in conformità all'articolo 18 ovvero, in sua assenza, un documento equivalente.

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

---

---

**115. Decisioni del Ministero della salute.**

1. Le decisioni del Ministero della salute, adottate a norma del presente decreto, sono congruamente motivate e notificate all'interessato ed indicano i mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente ed i termini di presentazione.

2. Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'AIC sono rese accessibili al pubblico mediante pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

---

---

**116. Limitazioni all'utilizzo di prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti a sperimentazione.**

1. È vietato destinare al consumo umano i prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali. Tuttavia il Ministero della salute può consentire il commercio di tali prodotti alimentari se, nell'autorizzazione alla sperimentazione ha provveduto a fissare un appropriato tempo di attesa. I tempi di attesa minimi devono essere almeno quelli di cui all'articolo 11, comma 2, con l'eventuale aggiunta

di un fattore di sicurezza per tener conto delle caratteristiche della sostanza in prova, ovvero, devono comunque garantire che il limite massimo dei residui non sia superato nei prodotti alimentari.

2. Il Ministero della salute, nel determinare il tempo di attesa di cui al comma 1, prevede un tempo non inferiore a quello di cui all'articolo 11, comma 2, con l'eventuale aggiunta di un periodo maggiore, a fini di sicurezza, che tenga conto delle caratteristiche del medicinale in sperimentazione. In ogni caso, deve essere garantito che in tali prodotti alimentari non sia superato il limite massimo dei residui determinati in sede comunitaria.

---

---

## Titolo X

### Disposizioni finali

#### **117.** *Sistemi di raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti.*

1. Con decreto del Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'ambiente e tutela del territorio e con il Ministero delle attività produttive, previo parere della Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti idonei sistemi di raccolta e di smaltimento per i medicinali inutilizzati o scaduti. Tali sistemi possono basarsi anche su accordi, a livello nazionale o territoriale, fra le parti interessate alla raccolta.

---

---

#### **118.** *Modello di ricetta medico veterinaria.*

1. Il modello di ricetta medico veterinaria ed i casi in cui tale modello è obbligatorio, sono stabiliti nell'allegato III. Tale allegato può essere modificato con successivi decreti del Ministro della salute da pubblicarsi nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, per assicurarne la compatibilità con successive norme di diritto comunitario a norma dell'[articolo 13 della legge 4 febbraio 2005, n. 11](#).

---

---

#### **119.** *Periodo di protezione.*

1. I periodi di protezione di cui all'articolo 13 non si applicano ai medicinali di riferimento per i quali una domanda di AIC è stata presentata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto.

---

---

#### **120.** *Abrogazioni.*

1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono abrogati <sup>(32)</sup>:

- a) il [decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119](#), e successive modificazioni;
- b) il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306;
- c) il [decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47](#);

d) il [decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66](#), e successive modificazioni;

e) il [decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110](#).

2. Restano ferme le norme in vigore che disciplinano le buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari, adottate a norma dell'[articolo 11, comma 3, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119](#), nonché le norme in vigore che disciplinano la produzione e l'impiego dei medicinali veterinari ad azione immunologica, adottate a norma dell'[articolo 4 del decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66](#). Le predette normative possono essere modificate con successivi decreti del Ministro della salute.

---

(32) Alinea così rettificato con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272).

---

#### **121. Clausola di cedevolezza.**

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma della Costituzione e dagli articoli 16, comma 3, e 11, comma 8, della [legge 4 febbraio 2005, n. 11](#), le disposizioni contenute negli articoli 66, 70 e 87 si applicano nel territorio delle regioni e delle province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione della [direttiva 2004/28/CE](#), e successive modificazioni, da esse adottate nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e dei principi fondamentali desumibili dal presente decreto.

---

Allegato I <sup>(33)</sup>

### NORME CHIMICHE FARMACEUTICHE E ANALITICHE, PROVE DI SICUREZZA E STUDIO, PRECLINICHE E CLINICHE IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI

#### Introduzione e principi generali

1. Le informazioni e i documenti da allegare alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, devono essere presentati in conformità a quanto stabilito nel presente allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 6 B, Guida ad uso dei richiedenti, Medicinali veterinari, Presentazione e contenuto del dossier.

2. Nella preparazione del dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i richiedenti devono tenere conto anche dello stato attuale delle conoscenze sui medicinali veterinari e delle linee guida in materia di qualità, sicurezza efficacia dei medicinali veterinari pubblicati dall'Agenzia europea per i medicinali (Agenzia), nonché di altre linee guida comunitarie pubblicate dalla Commissione in vari volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea».

3. Ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica sono applicabili, per quanto riguarda la parte del dossier relativo alla qualità (prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche), tutte le monografie pertinenti, incluse le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea. Ai medicinali veterinari ad azione immunologica, per quanto attiene alle parti di qualità, sicurezza ed efficacia del dossier, si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea Europea.

4. Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti previsti dal [decreto ministeriale 8 novembre 1993](#), e dal [decreto ministeriale 23 luglio 2003](#), pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», Volume 4.

5. La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale veterinario in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto, ed in particolare tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale medicinale.

6. Le prove farmacologiche e tossicologiche, nonché lo studio dei residui e le prove di sicurezza, devono essere effettuate conformemente alle disposizioni relative alle buone pratiche di laboratorio di cui al [decreto legislativo 2 marzo 2007, n. 50](#).

7. Gli Stati membri vigilano affinché tutti gli esperimenti sugli animali vengano effettuati conformemente al [decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116](#).

8. Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni modifica al contenuto del dossier deve essere presentata alle autorità competenti conformemente al [regolamento \(CE\) n. 1084/2003](#) della Commissione o al [regolamento \(CE\) n. 1085/2003](#) della Commissione, per quanto riguarda i medicinali veterinari autorizzati come stabilito dall'articolo 1 dei suddetti regolamenti.

9. La valutazione dei rischi ambientali connessi al rilascio di medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'[articolo 3 del decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224](#), deve figurare nel dossier. Le informazioni sono presentate conformemente alle disposizioni del [decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224](#), e del [regolamento \(CE\) n. 726/2004](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, tenendo conto degli orientamenti contenuti nei documenti pubblicati dalla Commissione.

10. Per quanto riguarda le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari destinati a specie animali o a indicazioni che rappresentano settori del mercato più limitati, può essere adottato un approccio più flessibile. In tali casi occorre tener conto delle linee guida e/o dei pareri scientifici pertinenti.

Il presente allegato è diviso in quattro titoli:

Il titolo I descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Il titolo II descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Il titolo III descrive le tipologie di dossier concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio ed i relativi requisiti.

Il titolo IV descrive i requisiti del dossier per tipologie particolari di medicinali veterinari.

## TITOLO I

### REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

I seguenti requisiti si applicano ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica, qualora non siano in contrasto con le disposizioni contenute nel titolo III.

## PARTE I

### SOMMARIO DEL FASCICOLO

#### A. Dati amministrativi

Il medicinale veterinario oggetto della domanda è identificato dal suo nome e dal nome della o delle sostanze attive, dal dosaggio, dalla forma farmaceutica, dalla via e dalle modalità di somministrazione [cfr. articolo 12, comma 3, lettera f) del decreto] e da una descrizione della presentazione finale del medicinale, compresi confezionamento, etichettatura e foglietto illustrativo (cfr. articolo 12, comma 1, del decreto).

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti ed i siti delle diverse fasi di fabbricazione, prove e rilascio (compresi il fabbricante del prodotto finito ed il fabbricante o i fabbricanti delle sostanze attive), ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

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

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale veterinario, ai sensi dell'articolo 46 del decreto, 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 18 del decreto, approvati dagli Stati membri, ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata o rifiutata una domanda di autorizzazione.

#### B. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo le disposizioni dell'articolo 18 del decreto.

Egli presenta inoltre il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, in conformità al titolo V del decreto, nonché per il foglietto illustrativo, come prescritto dall'articolo 61 del decreto. Inoltre, il richiedente deve presentare uno o più modelli originali della o delle presentazioni finali del medicinale veterinario in italiano; tali modelli possono essere forniti in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo con l'autorità competente.

#### C. Relazioni di esperti

In conformità con l'articolo 12, comma 4, occorre allegare relazioni di esperti circa i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche), delle prove di sicurezza e degli studi residuali, delle prove precliniche e cliniche, nonché delle prove atte a valutare i rischi che il medicinale veterinario può presentare per l'ambiente.

Ogni relazione viene elaborata in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Essa contiene una valutazione delle varie prove che costituiscono il fascicolo relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti i punti utili per la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario. Essa fornisce risultati dettagliati delle prove effettuate e riferimenti bibliografici precisi.

In appendice occorre allegare un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. Le relazioni di esperti e le appendici devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Le relazioni di esperti devono essere firmate, datate e accompagnate da informazioni circa i titoli, la formazione e l'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

Qualora la sostanza attiva sia stata inclusa in un medicinale ad uso umano autorizzato conformemente ai requisiti dell'*allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219*, il riassunto globale della qualità previsto dal modulo 2, sezione 2.3, dell'allegato suddetto può, eventualmente, sostituire il riassunto relativo alla documentazione concernente la sostanza attiva.

Qualora l'autorità competente abbia disposto che le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative al prodotto finito possono essere incluse nel dossier con il formato del «Documento Tecnico Comune» (CTD), la relazione dei risultati delle prove farmaceutiche può essere presentata nel formato del riassunto globale della qualità.

Nel caso di una domanda concernente una specie animale o indicazioni rappresentanti settori di mercato più limitati, è possibile utilizzare il formato del riassunto globale della qualità senza previa autorizzazione delle autorità competenti.

### PARTE 2: INFORMAZIONI FARMACEUTICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) - QUALITA'

#### **Principi fondamentali e requisiti**

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), del decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

I dati farmaceutici (fisico-chimici, biologici o microbiologici) includono per la o le sostanze attive e per il medicinale veterinario finito tutte le informazioni riguardanti il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le procedure e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione, dello sviluppo e della presentazione del medicinale.

Sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea o, in loro assenza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro.

Tutte le procedure di prova rispettano i criteri di analisi e di controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito, e tengono conto delle linee guida vigenti e dei requisiti fissati. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova devono essere descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; materiali ed attrezzature speciali eventualmente impiegati devono formare oggetto di una descrizione adeguata, eventualmente corredata di rappresentazione grafica. La composizione 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 Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.

Se del caso, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea. Qualora si utilizzino altre preparazioni e materiali di riferimento, essi devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

Nei casi in cui la sostanza attiva sia stata inclusa in un medicinale per uso umano autorizzato conformemente alle prescrizioni dell'*allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219*, le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche di cui all'allegato I, modulo 3 del suddetto decreto possono, se del caso, sostituire la documentazione relativa alla sostanza attiva o al prodotto finito.

Le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative alla sostanza attiva o al prodotto finito possono essere incluse nel dossier in formato «Documento Tecnico Comune» (CTD), previo accordo con l'autorità competente.

Nel caso di una domanda riguardante una specie animale o indicazioni che rappresentino settori di mercato più limitati, è possibile utilizzare il formato CTD senza accordo preventivo con le autorità competenti.

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti

### 1. Composizione qualitativa

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

- della o delle sostanze attive;
- della composizione degli eccipienti, 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 di medicinali, quali capsule, capsule gelatinose ecc., destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il confezionamento primario e, se del caso, quello secondario o, ancora, il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme ad esso.

### 2. Terminologia usuale

Per «terminologia usuale» impiegata per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c) del decreto:

- per i componenti elencati nella Farmacopea Europea o, se non presenti in quest'ultima, nella Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;
- per gli altri componenti, la Denominazione Comune Internazionale (DCI) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, dalla denominazione scientifica esatta; per i componenti privi di denominazione comune internazionale o 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 nell'allegato III del *decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209*.

### 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 devono essere utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si attiene ad essa. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea Europea.

Ove possibile, l'attività biologica deve essere espressa in unità di peso o di volume. Tali indicazioni debbono essere integrate:

- per i preparati monodose, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto, se del caso, del volume utilizzabile dopo ricostituzione;
- per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di

ogni sostanza attiva contenuti per goccia o nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;

- per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in quantità misurate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per tali quantità.

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

3.3. Per i medicinali veterinari che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato deve essere sempre espressa in termini di peso della o delle frazioni attive nella molecola. La descrizione della composizione quantitativa della sostanza attiva presente in tutti i medicinali autorizzati successivamente deve essere dichiarata allo stesso modo.

#### **4. Sviluppo farmaceutico**

È necessario fornire una spiegazione circa la scelta della composizione, dei componenti, del confezionamento primario, di eventuali imballaggi ulteriori, se del caso dell'imballaggio esterno, della funzione degli eccipienti nel prodotto finito e del metodo di fabbricazione del medesimo. Tale spiegazione deve essere corredata dei dati scientifici raccolti durante la fase di sviluppo farmaceutico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio. Occorre comprovare che le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni d'uso siano adeguate per l'impiego previsto, specificato nel dossier relativo alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

##### **B. Descrizione del metodo di fabbricazione**

Occorre indicare nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o di controllo.

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d) del decreto, è redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa contiene 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 precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito;

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

- l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove in corso di fabbricazione e le relative specifiche, qualora tali prove appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;

- studi sperimentali di convalida del processo di fabbricazione e, se del caso, un programma di convalida per lotti di produzione;

- per i prodotti sterili, ove vengano utilizzati metodi di sterilizzazione diversi da quelli riportati in farmacopea, una descrizione dettagliata dei processi di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzate.

##### **C. Controllo delle materie prime**

#### **1. Requisiti generali**

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti del medicinale veterinario nonché, se necessario, il contenitore, compreso il tipo di chiusura, quali menzionati alla precedente sezione A, punto 1.

Il dossier include le specifiche e le informazioni circa le prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materie prime.

Le prove analitiche da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre comprovare che le materie prime soddisfino i requisiti di qualità di tale

farmacopea.

Ove sia stato rilasciato un certificato di idoneità per una materia prima, una sostanza attiva o un eccipiente, dalla «Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali» (EDQM), tale certificato rappresenta il riferimento alla relativa monografia della Farmacopea Europea.

Ove il fabbricante faccia riferimento ad un Certificato di Idoneità egli garantisce per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del suddetto certificato da parte della sopracitata Direzione.

Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare un certificato di analisi delle materie prime.

#### 1.1. Sostanze attive

Occorre indicare nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e controllo di una sostanza attiva.

Per una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della medesima o il richiedente possono far sì che le informazioni di cui sotto siano trasmesse direttamente alle autorità competenti da parte del fabbricante della sostanza attiva in un documento a parte, denominato «Master File della Sostanza Attiva» (ASMF):

- a) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione;
- b) la descrizione del controllo di qualità durante la fabbricazione;
- c) la descrizione della convalida del processo.

In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della responsabilità di quest'ultimo 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. I documenti e le informazioni a sostegno della domanda di tale modifica vengono forniti alle autorità competenti, come pure al richiedente, qualora essi riguardino la parte di Master File della Sostanza Attiva fornita a quest'ultimo.

Inoltre, in mancanza di un certificato di idoneità per la sostanza attiva, occorre fornire informazioni sul metodo di fabbricazione, sul controllo della qualità e sulle impurezze, come pure prove della struttura molecolare.

1. Le informazioni relative al processo di fabbricazione includono una descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva che rappresenti l'impegno assunto dal richiedente per la fabbricazione della medesima. Devono essere elencati tutti i materiali di partenza impiegati per fabbricare la o le sostanze attive, indicando con precisione le fasi del processo nelle quali ciascuno di essi viene impiegato. È opportuno fornire informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materiali, nonché informazioni a dimostrazione che essi soddisfino gli standard appropriati al loro uso.

2. Le informazioni sul controllo della qualità descrivono le prove (compresi i criteri di accettazione) effettuate in ogni fase critica, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, la convalida del processo e/o studi di valutazione, se del caso. Tra le informazioni figurano inoltre dati di convalida dei metodi di analisi applicati alla sostanza attiva, se del caso.

3. Le informazioni sulle impurezze indicano le impurezze potenziali nonché i livelli e la natura di quelle rilevate. Tali informazioni contengono inoltre, se del caso, dati sulla sicurezza di tali impurezze.

4. Per i medicinali veterinari biotecnologici, la dimostrazione della struttura molecolare include lo schema della sequenza degli amminoacidi e la massa molecolare relativa.

##### 1.1.1. Sostanze attive descritte nelle farmacopee

Le monografie generali e specifiche della Farmacopea Europea sono applicabili a tutte le sostanze attive incluse nella stessa.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea Europea, o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i) del decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi e delle procedure può essere sostituita, in ogni sezione pertinente, dal riferimento appropriato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora la specifica contenuta in una monografia della Farmacopea Europea, o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere più adeguate specifiche dal richiedente, ad esempio, limiti per impurezze specifiche con procedure di prova convalidate.

Le autorità competenti informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

In mancanza di una monografia nella Farmacopea Europea per una sostanza attiva, che è invece descritta nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, può essere utilizzata tale monografia.

Qualora una sostanza attiva 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, ove ne sia comprovata l'adeguatezza; in questi casi, il richiedente trasmette una copia della monografia accompagnata, se del caso, da una traduzione. Occorre presentare dati che consentano di dimostrare l'adeguatezza della monografia per controllare in modo appropriato la qualità della sostanza attiva.

#### 1.1.2. Sostanze attive non descritte 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 del componente, 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. Nel caso di sostanze che possono venire descritte soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente qualità costante;

c) i metodi di identificazione possono essere descritti come tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della produzione della sostanza, e in prove che devono essere effettuate routinariamente;

d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione di ogni singola impurezza potenziale, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se del caso, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o alterare i risultati analitici;

e) le prove e i limiti utilizzati per controllare i parametri principali del prodotto finito, quali ad esempio la dimensione delle particelle e la sterilità, devono essere descritti e i metodi convalidati, se del caso;

f) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigano 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.

Questi dati dimostrano che la serie di procedure analitiche proposta è sufficiente a controllare la qualità della sostanza attiva proveniente da una fonte definita.

#### 1.1.3. Caratteristiche fisico - chimiche in grado di modificare la biodisponibilità

Le seguenti informazioni, riguardanti sostanze attive descritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle stesse, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

- forma cristallina e valori di solubilità;
- dimensioni delle particelle, laddove appropriato dopo polverizzazione;
- stato di idratazione;
- coefficiente di ripartizione olio/acqua;
- valori pK/pH.

Le prime tre informazioni non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

#### 1.2. *Eccipienti*

Le monografie generali e specifiche della Farmacopea Europea sono applicabili a tutte le sostanze presenti nella farmacopea stessa.

Gli eccipienti sono conformi ai requisiti della specifica monografia della Farmacopea Europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro. In mancanza di tale monografia è possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre comprovare la conformità di tale monografia. Se del caso, analisi supplementari destinate a controllare parametri quali la dimensione delle particelle, la sterilità e i solventi residui possono completare i

requisiti della monografia. In assenza di una monografia di farmacopea devono essere proposte e giustificate adeguate specifiche. Occorre rispettare i requisiti definiti dalle specifiche, quali descritte nella sezione 1.1.2 [lettere da a) a e)] relativamente alle sostanze attive. Devono essere presentati i metodi proposti e i relativi dati di convalida.

Le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari sono quelle di cui all'allegato III del [decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209](#), ad eccezione di alcuni medicinali ad uso topico, ad esempio collari antiparassitari e placche auricolari, nei quali l'uso di sostanze coloranti è giustificato. Esse devono soddisfare i criteri di purezza di cui al [decreto ministeriale 27 novembre 1996, n. 684](#).

Per i nuovi eccipienti, cioè gli eccipienti utilizzati per la prima volta in un medicinale veterinario o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati di supporto sulla sicurezza, clinici e non clinici.

### 1.3. Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente

#### 1.3.1. Sostanza attiva

Occorre fornire informazioni sul contenitore e sul sistema di chiusura della sostanza attiva. Il livello di informazioni richiesto è determinato dallo stato fisico (liquido, solido) della sostanza attiva.

#### 1.3.2. Prodotto finito

Occorre fornire per il prodotto finito informazioni sul contenitore e sul sistema di chiusura. Il livello di informazioni richiesto è determinato dalla via di somministrazione del medicinale e dallo stato fisico (liquido, solido) della forma farmaceutica.

I materiali di confezionamento sono conformi ai requisiti dell'adeguata monografia della Farmacopea Europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro. In assenza di una tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre dimostrare la conformità di tale monografia.

In assenza di qualsiasi monografia inclusa in una farmacopea, devono essere proposte e giustificate adeguate specifiche per i materiali di confezionamento.

Occorre presentare dati scientifici circa la scelta e la conformità del materiale di confezionamento.

Per i nuovi materiali di confezionamento in contatto con il prodotto, occorre presentare informazioni sulla loro composizione, fabbricazione e sicurezza.

Occorre presentare specifiche e, se del caso, caratteristiche di funzionamento per qualsiasi dispositivo di dosaggio o di somministrazione fornito con il medicinale.

### 1.4. Sostanze di origine biologica

Qualora nella produzione dei medicinali veterinari siano utilizzate sostanze di origine biologica quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o animale, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, l'origine e la storia delle materie prime deve essere descritta e documentata.

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

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.

È necessario effettuare prove per rilevare la presenza di agenti estranei nelle semenze nelle banche di cellule e nelle miscele di sieri e, nei limiti del possibile, nei materiali dai quali sono stati ottenuti.

Quando sono utilizzate materie prime di origine animale o umana, occorre descrivere le misure utilizzate per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni.

Se la presenza di agenti estranei potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. I relativi processi devono essere convalidati.

È necessario fornire una documentazione che dimostri che le semenze, le semenze cellulari, i lotti di siero e le altre materie derivanti da specie animali rilevanti ai fini della trasmissione delle TSE, sono conformi alla linea guida concernente «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario», come pure alla relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un

certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea, rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

#### D. Controlli sui prodotti intermedi della fabbricazione

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza delle caratteristiche tecniche e del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale veterinario alla composizione dichiarata quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o degli eccipienti ove questi debbano possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando 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.

Qualora un prodotto intermedio possa essere conservato prima di una trasformazione ulteriore o di un assemblaggio primario, occorre definire, in base ai dati ottenuti dagli studi di stabilità, un periodo di validità per il prodotto intermedio.

#### E. Controlli del prodotto finito

Ai fini del controllo del prodotto finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale finito si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale di materiale 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.

Il dossier presentato a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate routinariamente. Occorre indicare le specifiche al rilascio.

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto finito al rilascio. Esse sono fornite in conformità alle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie e i capitoli generali della Farmacopea Europea o, in mancanza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

Se per le procedure di controllo sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nelle relative monografie e nei capitoli generali della Farmacopea Europea o, in mancanza, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, tale scelta deve essere giustificata, e occorre dimostrare che il prodotto finito soddisfa, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

### **1. Caratteristiche generali del prodotto finito**

Alcuni controlli delle caratteristiche generali di un medicinale devono essere inclusi obbligatoriamente tra le prove da effettuare sul prodotto finito. Tali controlli riguardano, se del caso, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le caratteristiche fisico-chimiche come densità, pH, indice di rifrazione. Per ognuna di tali caratteristiche il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, standard e limiti di accettabilità.

Le condizioni delle prove, le strutture ed apparecchiature impiegate, nonché gli standard, sono descritti dettagliatamente qualora non figurino nella Farmacopea Europea o in quella nazionale degli Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non siano applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.

Inoltre, le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro riguardanti il rilascio e la velocità di dissoluzione della o delle sostanze attive, salvo debita giustificazione. Tali studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengono necessario.

### **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 individualmente.

Salvo giustificato motivo, al momento della fabbricazione le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il  $\pm 5\%$ .

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 riguardanti miscele particolarmente complesse nelle quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive presenti in numero elevato o in piccole quantità, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni lotto di fabbricazione, è consentito che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, a condizione che tali dosaggi vengano effettuati su fasi intermedie del processo di fabbricazione. Questa tecnica semplificata può non essere estesa alla caratterizzazione delle suddette sostanze. Essa viene integrata da un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare la conformità alle specifiche del medicinale posto in commercio.

Se i metodi fisico-chimici non forniscono adeguate informazioni sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vitro o in vivo. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di confidenza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, esse possono essere effettuate in una fase intermedia del processo di fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo stesso.

Ove avvenga una degradazione durante la fabbricazione del prodotto finito, occorre indicare i livelli massimi accettabili in prodotti di degradazione singoli e totali, immediatamente dopo la fabbricazione.

Qualora dalle indicazioni fornite nella sezione B risulti che nella fabbricazione del medicinale è utilizzato un notevole sovradosaggio di una sostanza attiva o i dati di stabilità dimostrino che il dosaggio della medesima decresce durante la conservazione, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, se del caso, l'analisi chimica e, se necessario, l'analisi farmaco-tossicologica della degradazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

### **3. Identificazione e dosaggio degli eccipienti**

Sono obbligatorie una prova di identificazione ed una prova per verificare il limite massimo e minimo per ogni agente conservante antimicrobico e qualsiasi eccipiente suscettibile di agire sulla biodisponibilità della sostanza attiva, a meno che quest'ultima non sia garantita da altre prove adeguate. Sono altresì obbligatorie una prova di identificazione e una prova per verificare il limite massimo per qualsiasi antiossidante e per qualsiasi eccipiente che potrebbe influire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; gli antiossidanti sono inoltre sottoposti a una prova per verificare il limite minimo al momento del rilascio.

### **4. Prove di sicurezza**

Indipendentemente dalle prove farmaco-tossicologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel dossier devono figurare i controlli di sicurezza relativi alla sterilità ed alle endotossine batteriche, in tutti i casi in cui detti controlli sono effettuati routinariamente per verificare la qualità del prodotto.

#### **F. Prove di stabilità**

##### **1. Sostanza o sostanze attive**

Occorre definire un periodo di ri-controllo (re-test) e le condizioni di conservazione della sostanza attiva, tranne quando tale sostanza sia oggetto di una specifica monografia nella Farmacopea Europea e il fabbricante del prodotto finito sottoponga la sostanza attiva a un riesame completo immediatamente prima della sua utilizzazione nella fabbricazione del medicinale.

Il periodo di ri-controllo (re-test) definito e le condizioni di conservazione devono essere supportate da studi di stabilità. È necessario presentare gli studi di stabilità realizzati, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, unitamente ai risultati dettagliati ottenuti. Occorre fornire un riassunto del protocollo degli studi di stabilità programmati, e l'impegno all'esecuzione degli studi di stabilità e alla presentazione dei risultati ottenuti.

Peraltro, quando esista per la sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta un Certificato di Conformità e quest'ultimo preveda un periodo di ri-controllo (re-test) e stabilisca le condizioni di conservazione, i dati di stabilità della sostanza attiva provenienti da tale fonte non sono più richiesti.

##### **2. Prodotto finito**

Il richiedente deve descrivere gli studi che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte al termine del periodo di validità.

Occorre presentare gli studi di stabilità eseguiti, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti.

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

In caso di recipienti multidose è necessario, se del caso, fornire dati di stabilità in uso onde giustificare il periodo di validità del prodotto in seguito all'apertura iniziale del recipiente (prelievo della prima dose).

Qualora un prodotto finito possa dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente li segnala e fornisce i metodi di caratterizzazione e di analisi.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che dimostrino il periodo di validità proposta e, se del caso, la validità «in uso» alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre specificare i limiti massimi di accettabilità per i prodotti di degradazione individuali e totali alla scadenza della validità.

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si prevede il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparazioni iniettabili.

Occorre fornire un riassunto del protocollo degli studi di stabilità programmati e l'impegno assunto in merito all'esecuzione degli studi di stabilità e alla presentazione dei risultati ottenuti.

#### G. Altre informazioni

Nel dossier possono essere incluse le informazioni relative alla qualità del medicinale veterinario non contemplate dalle sezioni precedenti.

Nel caso di premiscele per alimenti medicamentosi (prodotti destinati ad essere incorporati in mangimi medicati), occorre fornire informazioni circa i tassi di inclusione, le modalità di incorporazione, l'omogeneità, la compatibilità e la stabilità dei mangimi nonché la durata di conservazione proposta. Occorre anche fornire una specifica per i mangimi medicati fabbricati a partire da tali premiscele, conformemente alle modalità di impiego raccomandate.

### PARTE 3: PROVE DI SICUREZZA 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), punti 2) e 4), devono essere forniti in conformità alle seguenti prescrizioni.

#### A. Prove di sicurezza

##### Capo I: Esecuzione delle prove

Le prove di sicurezza devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicità del medicinale e i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni d'impiego previste negli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico considerato;

b) i potenziali effetti dannosi sull'uomo dei residui del medicinale presenti negli alimenti ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale degli alimenti;

c) i potenziali rischi che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;

d) i potenziali rischi che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili e convalidati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nella predisposizione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario fornire informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

In alcuni casi, se i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, può essere necessario testare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come una sostanza attiva.

#### 1. Identificazione precisa del prodotto e della o delle sue sostanze attive

- denominazione internazionale non brevettata (INN);
- denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);
- numero del Chemical Abstracts Service (CAS);
- classificazione terapeutica, farmacologica e chimica;
- sinonimi e abbreviazioni;

- formula di struttura;
- formula molecolare;
- peso molecolare;
- grado d'impurezza;
- composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze;
- descrizione delle proprietà fisiche;
- punto di fusione;
- punto di ebollizione;
- pressione di vapore;
- solubilità in acqua e in solventi organici espressa in g/l, indicando la temperatura;
- densità;
- spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;
- formulazione del prodotto.

## **2. Farmacologia**

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per chiarire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; pertanto tali studi eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il medicinale, devono essere trattati nella parte 4.

Tuttavia, essi servono anche a spiegare 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 durante la valutazione della sicurezza del medicinale.

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 ottenute durante le prove cliniche sull'animale di destinazione.

### **2.1. Farmacodinamica**

Occorre fornire informazioni sul meccanismo d'azione della o delle sostanze attive, come pure informazioni sugli effetti farmacodinamici primari e secondari, onde consentire di comprendere meglio eventuali effetti avversi osservati negli studi clinici realizzati sugli animali di destinazione.

### **2.2. Farmacocinetica**

Occorre fornire dati sul destino della sostanza attiva e dei suoi metaboliti nelle specie utilizzate per gli studi tossicologici, con particolare riferimento all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione di tali sostanze (ADME). I risultati devono essere correlati ai risultati sul rapporto dose/effetto degli studi farmacologici e tossicologici, al fine di determinare gli adeguati livelli di esposizione. Un confronto con i dati farmacocinetici ottenuti negli studi realizzati sulle specie di destinazione (parte 4, capo I, sezione A.2), devono essere inclusi nella parte 4 al fine di valutare la pertinenza dei risultati ottenuti negli studi tossicologici con la tossicità per le specie di destinazione.

## **3. Tossicologia**

La documentazione tossicologica deve essere conforme alle indicazioni pubblicate dall'Agenzia sull'approccio generale alle prove ed alle linee guida per gli studi specifici. Queste riguardano:

- 1) prove di base richieste per tutti i nuovi medicinali veterinari da utilizzare su animali destinati alla produzione di alimenti per il consumo umano, al fine di valutare la sicurezza dei residui presenti negli stessi;
- 2) prove supplementari eventualmente necessarie al fine di evidenziare aspetti tossicologici specifici per motivazioni, ad esempio associate alla struttura, alla classe e al meccanismo d'azione della o delle sostanze attive;
- 3) prove speciali atte a contribuire all'interpretazione dei dati ottenuti con le prove di base o con le prove supplementari.

Gli studi sono svolti sulla o sulle sostanze attive e non sul prodotto formulato. Ove questi ultimi siano necessari, si segue quanto precisato di seguito.

### 3.1. Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a prevedere:

- i possibili effetti di un sovradosaggio 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.

Gli studi da svolgere devono essere selezionati al fine di fornire informazioni sulla sicurezza degli utilizzatori; ad esempio, se è previsto che l'uomo possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale, per inalazione o per contatto con la pelle, queste fasi devono essere studiate.

### 3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a far comparire le alterazioni funzionali e/o patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire come la comparsa di tali alterazioni sia correlata al dosaggio.

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati esclusivamente ad animali che non producono alimenti, è sufficiente in genere effettuare uno studio di tossicità per somministrazione ripetuta su una sola specie di animale da laboratorio. Tale studio può essere sostituito da un altro studio sulla specie di destinazione. La frequenza e la via di somministrazione nonché la durata della prova devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve giustificare la durata della sperimentazione nonché le dosi scelte.

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le prove di tossicità per somministrazione ripetuta (90 giorni) devono essere effettuate su una specie di roditori e su una specie di non roditori, al fine di individuare gli organi bersaglio, gli obiettivi degli studi tossicologici, e di determinare, ove necessario, le specie più appropriate e le dosi da utilizzare per le eventuali prove di tossicità cronica.

Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa la metabolizzazione del farmaco negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame deve essere somministrata per via orale. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la via e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata dello studio.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da mettere in luce effetti tossici; la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici deve essere fatta considerando aspetti comportamentali, dell'accrescimento, delle prove ematologiche e funzionali, specie quelle relative agli organi escretori, nonché in base ai risultati autoptici e dei relativi dati istologici. La scelta e l'ampiezza di ciascun gruppo di prove dipendono dalla specie animale utilizzata e dallo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni del presente decreto, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo il caso in cui test tossicologici abbiano messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

### 3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione

Deve essere fornito un riassunto di tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate, preferibilmente con la formulazione finale, sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capo 1, sezione B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la razza in esame. Vanno inoltre indicate tutte le alterazioni funzionali non previste. Nella parte 4 vanno inclusi i rapporti completi di tali studi.

### 3.4. Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

#### 3.4.1. Studi sulla funzionalità riproduttiva

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della funzione riproduttiva maschile o femminile o eventuali effetti nocivi ravvisabili sulla prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva deve essere effettuato in uno studio della riproduzione su più generazioni, al fine di rilevare eventuali effetti sulla riproduzione dei mammiferi. Si fa riferimento ad effetti riguardanti la fertilità maschile e femminile, l'accoppiamento, il concepimento, l'impianto, la capacità di portare a termine la gravidanza, il parto, l'allattamento, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della progenie dalla nascita allo svezzamento, la maturità sessuale e l'ulteriore funzionalità riproduttiva della progenie in età adulta. Si devono utilizzare almeno tre livelli di dose. La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da mettere in luce effetti tossici; il dosaggio minimo non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

### 3.4.2. Studio della tossicità dello sviluppo

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, occorre eseguire prove sulla tossicità dello sviluppo. Tali prove mirano a rilevare eventuali effetti avversi ravvisabili sulla femmina in gravidanza e sullo sviluppo dell'embrione e del feto in seguito all'esposizione della madre, dal momento dell'impianto e per tutta la gestazione fino al giorno precedente la presunta data di nascita. Questi effetti avversi includono una tossicità aumentata rispetto a quella osservata in femmine non gravide: morte embrio-fetale, crescita fetale alterata e modifiche strutturali del feto. È richiesto uno studio di tossicità dello sviluppo nei ratti. A seconda dei risultati, potrebbe essere necessario uno studio su una seconda specie, conformemente alle linee guida vigenti.

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati ad animali che non producono alimenti, occorre eseguire uno studio della tossicità dello sviluppo in almeno una specie, che può essere la specie di destinazione, se il prodotto sarà utilizzato su femmine eventualmente impiegate per la riproduzione. Peraltro, qualora l'impiego del medicinale comporti un'esposizione significativa degli utilizzatori, si devono svolgere studi standard di tossicità dello sviluppo nei ratti.

### 3.5. Genotossicità

Devono essere eseguite prove sul potenziale genotossico, al fine di individuare le alterazioni che una sostanza potrebbe provocare nel materiale genetico delle cellule. È indispensabile valutare le proprietà genotossiche di qualsiasi sostanza destinata ad essere inclusa per la prima volta in un medicinale.

Un gruppo standard di studi relativi alla genotossicità in vitro e in vivo deve essere in genere effettuato per la o le sostanze attive, conformemente alle linee guida vigenti. In taluni casi può essere inoltre necessario studiare uno o più metaboliti presenti come residui negli alimenti.

### 3.6. Cancerogenicità

La decisione di effettuare o meno studi sulla cancerogenicità deve basarsi sui risultati degli studi di genotossicità, sui rapporti struttura-attività e sulle conclusioni degli studi di tossicità sistemica che potrebbero essere rilevanti negli studi a lungo termine per le lesioni neoplastiche.

Si deve tener conto di qualsiasi meccanismo di tossicità specie-specifico conosciuto, nonché di qualsiasi differenza di metabolismo tra le specie utilizzate per le prove, le specie di destinazione e gli esseri umani.

Ove siano necessarie prove di cancerogenicità, sono in genere necessari uno studio di due anni sui ratti e uno studio di diciotto mesi sui topi. Con una giustificazione scientifica adeguata, è possibile svolgere studi di cancerogenicità su una sola specie di roditori, preferibilmente sui ratti.

### 3.7. Deroghe

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie 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;

oppure

- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista un'esposizione dell'utilizzatore del medicinale per altre vie di somministrazione, oltre alla via cutanea;

oppure

- la sostanza attiva o i metaboliti possono passare negli alimenti ottenuti da un animale trattato.

## 4. Altri requisiti

### 4.1. Studi speciali

Per gruppi particolari di sostanze, o se gli effetti osservati durante gli studi di tossicità per somministrazione

ripetuta su animali comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, un'immunosensibilità, una neurotossicità o una disfunzione endocrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità ritardata. A seconda della natura del medicinale, può rivelarsi necessario condurre studi supplementari per valutare il meccanismo di base dell'effetto tossico o del potenziale di irritazione. Tali studi devono essere in genere condotti con la formulazione finale.

All'atto di elaborare tali studi o di valutarne i risultati, occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche o delle linee guida vigenti.

#### 4.2. *Proprietà microbiologiche dei residui*

##### 4.2.1. Potenziali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Deve essere valutato il rischio microbiologico potenziale presentato dai residui di prodotti antimicrobici per la flora intestinale dell'uomo, tenendo conto delle linee guida vigenti.

##### 4.2.2. Potenziali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti.

In taluni casi, può essere necessario effettuare prove per determinare se i residui microbiologicamente attivi possano interferire nei processi tecnologici utilizzati per la trasformazione industriale degli alimenti.

#### 4.3. *Osservazioni sull'uomo*

È necessario indicare se le sostanze farmacologicamente attive componenti del medicinale veterinario sono utilizzate come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione di tutti gli effetti osservati nell'uomo (comprese le reazioni avverse) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione della sicurezza del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati degli studi pubblicati; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più stati usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi.

#### 4.4. *Sviluppo della resistenza*

Nel caso di medicinali veterinari, devono essere forniti dati relativi alla potenziale comparsa di batteri resistenti che possono avere ripercussioni sulla salute umana. Il meccanismo di sviluppo di tale resistenza è particolarmente importante. Se necessario, devono essere proposte misure atte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'impiego previsto del medicinale veterinario.

Nell'ambito di un impiego clinico del medicinale la resistenza deve essere riportata conformemente alla parte 4. In tal caso, deve essere fornito un riferimento incrociato ai dati di cui alla parte 4.

### **5. Sicurezza dell'utilizzatore**

Questa sezione include una disamina sugli effetti riscontrati nelle sezioni precedenti, mettendoli in rapporto con il tipo ed il grado di esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione del rischio.

### **6. Valutazione del rischio ambientale**

#### 6.1. *Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né consistenti in organismi geneticamente modificati.*

Deve essere effettuata una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'impiego del medicinale può causare all'ambiente e per individuare i rischi di tali effetti. La valutazione deve altresì individuare tutte le misure precauzionali necessarie per ridurre tali rischi.

Normalmente tale valutazione deve essere effettuata in due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Devono essere forniti i dettagli della valutazione conformemente alle linee guida vigenti. Nella valutazione inoltre deve essere indicata l'eventuale esposizione dell'ambiente al medicinale ed il livello di rischio associato a tale esposizione, tenendo conto degli aspetti seguenti:

- la specie animale di destinazione e la modalità d'impiego proposta;
- la modalità di somministrazione ed in particolare la quantità di medicinale che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- l'eventuale escrezione nell'ambiente da parte degli animali trattati del medicinale, delle sue sostanze attive o dei principali metaboliti e la loro persistenza in tali escreti;
- lo smaltimento del medicinale inutilizzato o di altri rifiuti.

Nella seconda fase devono essere effettuati ulteriori studi specifici sulla sorte destino e sugli effetti del medicinale su ecosistemi particolari, conformemente alle linee guida vigenti. A tal fine occorre tener conto del

grado di esposizione dell'ambiente al medicinale, nonché delle informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche della o delle sostanze interessate, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove richieste dal presente decreto.

#### 6.2. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati

Nel caso di un prodotto veterinario che sia o contenga organismi geneticamente modificati, la domanda deve essere accompagnata dai documenti di cui all'art. 3 ed al Titolo III del sopracitato [decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224](#).

### Capo II: Presentazione delle informazioni e dei documenti

Il dossier delle prove di sicurezza deve includere le seguenti informazioni:

- un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier;
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno;
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;
- una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio alternativo;
- una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti realizzati conformemente alle buone pratiche di laboratorio di cui al [decreto legislativo 2 marzo 2007, n. 50](#), può portare alla valutazione globale del rischio.

Ogni relazione sugli studi deve includere:

- una copia del piano di studio (protocollo);
- una dichiarazione di conformità alle buone pratiche di laboratorio, se necessario;
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati;
- una descrizione ed una giustificazione del sistema di prova;
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente dettagliata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;
- una valutazione statistica dei risultati, se necessario;
- una disamina dei risultati con commenti sugli effetti osservati e sulla dose a cui non è osservato alcun effetto, e su qualsiasi risultato insolito;
- una descrizione dettagliata ed una disamina approfondita dei risultati dello studio del profilo di sicurezza della sostanza attiva e la valutazione dei potenziali rischi che i residui rappresentano per l'uomo.

### B. Studio dei residui

#### Capo I: Esecuzione delle prove

##### 1. Introduzione

Ai fini del presente allegato, si applicano le definizioni del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) del Consiglio, e successive modifiche.

Lo studio della deplezione dei residui nei tessuti edibili, uova, latte o miele provenienti da animali trattati, si prefigge di determinare in quali condizioni ed in quale misura tali residui possano persistere negli alimenti prodotti da questi animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo d'attesa.

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, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, uova e/o miele 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 prevenire pericoli per la salute del consumatore o inconvenienti della trasformazione industriale degli alimenti;
- 3) la sufficiente convalida del o dei metodi analitici utilizzati per lo studio della deplezione dei residui, onde

garantire che i dati sui residui presentati costituiscano una base adeguata per la determinazione di un tempo d'attesa.

## **2. Metabolismo e cinetica dei residui**

### *2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)*

Deve essere fornito un riassunto dei dati farmacocinetici con riferimento incrociato agli studi farmacocinetici nelle specie di destinazione di cui alla parte 4. Non è necessario presentare il rapporto di studio nella sua interezza.

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale è finalizzata a studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del medicinale nelle specie di destinazione.

Il medicinale in esame, o una formulazione, con caratteristiche comparabili dal punto di vista della biodisponibilità, deve essere somministrato alle specie animali di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, deve essere descritto il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se viene dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, non sono richiesti altri studi dei residui.

Deve essere descritta la distribuzione del medicinale nell'animale di destinazione, tenendo conto dell'eventuale legame alle proteine plasmatiche o del passaggio nel latte o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Devono essere inoltre descritte le modalità di eliminazione del medicinale dall'animale di destinazione e devono essere identificati e caratterizzati 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.

Dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, devono essere determinate per un numero sufficiente di volte, utilizzando metodiche analitiche validate, le quantità di residui. Devono essere precisate le modalità tecniche, l'affidabilità e la sensibilità dei metodi usati.

## **3. Metodo di analisi dei residui**

Devono essere descritti in dettaglio il metodo o i metodi analitici utilizzati negli studi di deplezione dei residui e la loro convalida.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

- specificità;
- accuratezza;
- precisione;
- limite di rilevazione;
- limite di quantificazione;
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio;
- sensibilità alle interferenze;
- stabilità dei residui riscontrati.

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

Il metodo di analisi deve essere presentato in un formato riconosciuto a livello internazionale.

## **Capo II: Presentazione delle informazioni e dei documenti**

### **1. Identificazione del prodotto**

Deve essere fornita un'identificazione del o dei medicinali veterinari utilizzati nelle prove, compresi:

- composizione;

- risultati delle prove fisiche e chimiche (attività biologica e purezza) del o dei lotti interessati;
- identificazione del lotto;
- relazione con il prodotto finale;
- attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze marcate;
- posizione degli atomi marcati nella molecola.

Il dossier dello studio dei residui deve includere:

- un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier;
- una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno;
- una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;
- una spiegazione in caso di inclusione di un tipo di studio alternativo;
- una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti a quelli realizzati conformemente alle buone pratiche di laboratorio può apportare alla valutazione globale dei rischi;
- una proposta di tempo d'attesa.

Ogni relazione di studio deve includere:

- una copia del piano di studi (protocollo);
- una dichiarazione di conformità alle buone pratiche di laboratorio, se necessario;
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e del materiale utilizzato;
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati, indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;
- una valutazione statistica dei risultati, se necessario;
- una disamina dei risultati;
- una disamina oggettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte relative ai tempi d'attesa necessari per garantire che gli alimenti provenienti da animali trattati non contengano residui che potrebbero rappresentare un pericolo per i consumatori.

#### PARTE 4: PROVE PRECLINICHE E CLINICHE

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), punto 3), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

##### **Capo I: Requisiti preclinici**

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

##### **A. Farmacologia**

###### *A.1. Farmacodinamica*

È necessario caratterizzare gli effetti farmacodinamici della o delle sostanze attive incluse nel medicinale veterinario.

Anzitutto occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste. I risultati vanno espressi sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc) e, possibilmente, confrontati con una sostanza la cui attività sia ben nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo occorre fornire una valutazione farmacologica globale della sostanza attiva, con particolare riferimento alla possibilità di effetti farmacologici secondari. In genere occorre studiare gli effetti sulle principali funzioni organiche.

Occorre esaminare qualsiasi effetto delle altre caratteristiche del medicinale (ad esempio, via di

somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

Tali sperimentazioni devono essere tanto più approfondite quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella in grado di indurre reazioni avverse.

Le tecniche sperimentali, qualora non siano procedure standard, devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità, e lo sperimentatore deve dimostrarne la validità. I risultati sperimentali devono essere chiaramente indicati e per certe prove deve essere valutata la loro significatività statistica.

Salvo validi motivi è necessario esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.

Le associazioni fisse possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, gli studi farmacodinamici e/o farmacocinetici devono dimostrare le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, qualora la giustificazione scientifica dell'associazione sia fornita dalla sperimentazione clinica, si deve verificare se gli effetti attesi dall'associazione siano evidenziabili sugli animali e controllare almeno l'entità delle reazioni avverse. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata studiata in modo approfondito in precedenza.

#### A.2. Sviluppo della resistenza

Se del caso, per i medicinali veterinari è necessario fornire dati di rilevanza clinica sulla potenziale insorgenza di organismi resistenti. In tal senso il meccanismo dello sviluppo di tale resistenza è particolarmente importante. Il richiedente deve proporre misure finalizzate a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'utilizzazione prevista del medicinale.

Se del caso occorre fare riferimento ai dati di cui alla parte 3.

#### A.3. Farmacocinetica

Per le nuove sostanze attive, nella valutazione dell'innocuità e dell'efficacia clinica del medicinale veterinario, è necessario presentare i dati farmacocinetici essenziali.

Gli studi farmacocinetici nelle specie animali di destinazione possono essere divisi in tre settori principali, in funzione degli obiettivi da perseguire:

- i) farmacocinetica descrittiva che consente la determinazione dei parametri di base;
- ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici nel tempo;
- iii) se del caso, è necessario confrontare la cinetica tra le diverse specie di destinazione e valutare le possibili differenze associate alle specie, che hanno un impatto sulla sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Nelle specie animali di destinazione gli studi farmacocinetici sono necessari per completare gli studi farmacodinamici e per stabilire regimi posologici efficaci (via e sito di somministrazione, dose, frequenza, numero di somministrazioni, ecc.). Ulteriori studi farmacocinetici possono essere necessari per determinare i regimi posologici in funzione di alcune variabili della popolazione.

Qualora gli studi farmacocinetici siano stati presentati nella parte 3, occorre farvi riferimento.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze note, studiate secondo le disposizioni del presente decreto, non sono richiesti studi farmacocinetici, qualora si possa dimostrare che la somministrazione delle sostanze attive, sotto forma di associazione fissa, non modifica le proprietà farmacocinetiche.

Appropriati studi di biodisponibilità devono essere condotti per dimostrare la bioequivalenza:

- in caso di confronto di un medicinale di nuova composizione con una specialità esistente;
- se necessario, per un confronto tra un nuovo metodo o via di somministrazione e un altro o un'altra esistenti.

#### B. Tolleranza nelle specie di destinazione

Occorre studiare la tolleranza locale e sistemica del medicinale sulle specie di destinazione. Lo scopo di questi studi è quello di identificare i segni di intolleranza e stabilire un adeguato margine di sicurezza utilizzando la o le vie di somministrazione raccomandate. Tali studi prevedono un aumento della dose terapeutica e/o della durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere i dettagli di tutti gli effetti farmacologici attesi e di tutte le reazioni avverse.

### Capo II: Requisiti clinici

## 1. Principi generali

Scopo della sperimentazione clinica è quello di dimostrare o di verificare l'effetto del medicinale dopo la somministrazione secondo il dosaggio e la via di somministrazione proposti e di stabilire le indicazioni e le controindicazioni in funzione della specie, dell'età, della razza e del sesso, delle sue modalità di impiego e delle eventuali reazioni avverse.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in studi di campo.

Salvo giustificato motivo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali di controllo (prove cliniche controllate). I dati ottenuti sull'efficacia dovranno essere confrontati con quelli ottenuti nelle specie di destinazione che hanno ricevuto un medicinale autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni nelle stesse specie di destinazione, oppure un placebo o addirittura nessun trattamento. Devono essere resi noti tutti i risultati ottenuti, siano essi positivi che negativi.

Salvo giustificato motivo, nel protocollo di studio, nell'analisi e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche devono essere utilizzati principi statistici validi.

In caso di medicinali destinati soprattutto a migliorare la resa utile, si deve tener conto in modo particolare:

- 1) della resa della produzione animale;
- 2) della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);
- 3) del rendimento nutritivo e della crescita delle specie di destinazione;
- 4) dello stato di salute generale della specie animale di destinazione.

## 2. Esecuzione delle prove cliniche

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo sperimentale dettagliato.

Salvo giustificato motivo, le prove cliniche di campo devono essere condotte conformemente ai principi fissati dalle buone pratiche cliniche.

Per poter iniziare la prova di campo è necessario ottenere e documentare il consenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto delle conseguenze connesse alla sperimentazione, al destino degli animali (se smaltiti o recuperati al normale ciclo produttivo) e, se del caso, agli appropriati tempi di attesa stabiliti.

Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere allegata alla documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove di campo svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 concernenti l'etichettatura dei medicinali si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie di campo. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in maniera visibile e indelebile, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

### Capo III: Informazioni e documenti

Il dossier sull'efficacia deve includere tutti i documenti relativi alle prove precliniche e cliniche e/o i risultati delle prove, favorevoli o meno, al medicinale, per consentire una valutazione globale oggettiva del rapporto rischi/benefici del medesimo.

#### 1. Risultati delle prove precliniche

Quando possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove che dimostrano le azioni farmacologiche;
- b) delle prove che dimostrano il meccanismo farmacodinamico su cui è basato l'effetto terapeutico;
- c) delle prove che dimostrano i principali aspetti farmacocinetici;
- d) delle prove che dimostrano la sicurezza nella specie di destinazione;
- e) delle prove riguardanti lo studio della resistenza.

È necessario riportare dettagliatamente gli eventuali risultati inattesi verificatisi nel corso delle prove.

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

a) un sommario;

b) un protocollo sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, le apparecchiature e i materiali usati; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sull'intervallo di somministrazione;

c) una valutazione statistica dei risultati, se del caso;

d) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

Occorre giustificare l'omissione totale o parziale di uno dei suddetti dati.

## **2. Risultati delle prove cliniche**

Tutte le informazioni devono essere riportate da ciascuno sperimentatore su 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 responsabile;

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

c) informazioni sul protocollo sperimentale, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e intervallo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o tipo, età, peso, sesso, stato fisiologico;

d) metodi di allevamento e di alimentazione degli animali, con indicazione della composizione dei mangimi e della natura e della quantità di eventuali additivi ivi contenuti;

e) anamnesi (la più approfondita possibile), compresi insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;

f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;

g) segni clinici, possibilmente secondo criteri convenzionali;

h) identificazione precisa della formulazione del medicinale utilizzato nella prova clinica, e dei risultati delle prove fisiche e chimiche del o dei lotti interessati;

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) tutti i dettagli degli altri medicinali somministrati nel periodo della sperimentazione, precedentemente o contemporaneamente al medicinale studiato, e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;

l) tutti i risultati delle prove cliniche, compresa una descrizione completa dei risultati in base ai criteri e ai parametri di efficacia specificati nel protocollo di prova clinica, ed inclusi i risultati delle analisi statistiche, se del caso;

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

n) se del caso, incidenza sulla resa utile degli animali;

o) gli effetti sulla qualità degli alimenti ottenuti da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;

p) conclusione sull'innocuità e l'efficacia in ogni caso individuale o sintesi, in termini di frequenza o di altre variabili adeguate, in caso di trattamento specifico di massa.

L'eventuale mancanza di uno o più dati di cui alle lettere dalla a) alla p) deve essere giustificata.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale adotta le misure necessarie a garantire che i documenti originali sui quali sono riportati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

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 animali di controllo e di prova trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o tipo, 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:

- siano stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

oppure

- abbiano assunto un placebo;

oppure

- abbiano assunto un altro medicinale veterinario autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni di utilizzazione e per le stesse specie di destinazione;

oppure

- abbiano assunto la stessa sostanza attiva in esame in altra formulazione o mediante un'altra via di somministrazione;

d) la frequenza delle reazioni avverse osservate;

e) le osservazioni circa l'incidenza sulla resa utile degli animali, se del caso;

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

g) una valutazione statistica dei risultati.

Lo sperimentatore dovrà infine trarre conclusioni generali sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale alle condizioni di impiego proposte, 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 veterinari o additivi per mangimi, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, lo sperimentatore deve inoltre fornire dati in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale rispetto alle sostanze attive in esso contenute, somministrate separatamente.

## TITOLO II

### REQUISITI DEI MEDICINALI PER USO VETERINARIO AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Fatte salve le disposizioni specifiche definite dalla legislazione comunitaria in merito al controllo e all'eradicazione di malattie animali contagiose specifiche, le disposizioni seguenti si applicano ai medicinali ad azione immunologica, ad eccezione dei medicinali destinati ad essere utilizzati per alcune specie o con specifiche indicazioni, quali quelle definite al titolo III e nelle relative linee guida.

## PARTE I

### SOMMARIO DEL FASCICOLO

#### A. Dati amministrativi

Il medicinale ad azione immunologica oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione, la denominazione della o delle sostanze attive, l'attività biologica, l'efficacia o il titolo, la forma farmaceutica, la via ed il metodo di adeguata somministrazione, e da una descrizione della presentazione finale del medicinale, inclusi imballaggio, etichettatura e foglietto illustrativo. I diluenti possono essere confezionati con i flaconi di vaccino oppure a parte.

Occorre includere nel fascicolo le informazioni riguardanti i diluenti necessari alla preparazione del vaccino finale. Un medicinale ad azione immunologica è considerato come un prodotto unico, anche se sono necessari più diluenti per produrre preparazioni diverse del prodotto finale, la cui somministrazione può avvenire

secondo vie o metodi diversi.

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 e di controllo ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli presentati a supporto della domanda ed indicare, eventualmente, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegata copia di un documento che attesti che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari ad azione immunologica, conformemente all'articolo 46. Deve inoltre essere fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare un elenco dei paesi in cui è stata concessa l'autorizzazione e un elenco dei paesi in cui è stata presentata o rifiutata una domanda.

#### B. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo quanto disposto dall'articolo 18.

In conformità con il titolo V del presente decreto il richiedente deve proporre un testo per l'etichettatura della confezione primaria e dell'imballaggio esterno, ed un foglietto illustrativo, ove richiesto ai sensi dell'articolo 61. Inoltre il richiedente deve fornire uno o più campioni o modelli originali della o delle presentazioni finali del medicinale in almeno una delle lingue ufficiali dell'Unione europea. Al termine della procedura autorizzativa, ai fini del rilascio dell'autorizzazione o delle relative variazioni, i suddetti campioni o modelli devono essere presentati in lingua italiana (mock-up); tali modelli possono essere forniti in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo con l'autorità competente.

#### C. Relazioni di esperti

Ogni relazione dell'esperto di cui all'art. 19 deve essere elaborata alla luce dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Essa contiene una valutazione delle varie prove, che costituiscono il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti gli aspetti relativi alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale ad azione immunologica. Essa fornisce i risultati dettagliati delle prove effettuate e dei riferimenti bibliografici esatti.

Tutti i dati più importanti devono essere riassunti in un'appendice della relazione degli esperti, presentati ove possibile in forma tabellare o grafica. La relazione degli esperti deve contenere precisi riferimenti incrociati alle informazioni contenute nella documentazione principale.

La relazione degli esperti deve essere firmata, datata e accompagnata da informazioni circa i titoli, la formazione e l'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

### PARTE 2: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE (QUALITÀ)

Tutte le procedure di prova devono soddisfare i criteri necessari per l'analisi ed il controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito e devono essere convalidate. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida. Le apparecchiature speciali e le attrezzature impiegate devono essere descritte dettagliatamente, e, se possibile, corredate 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 Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

Qualora siano disponibili, devono essere usati standard di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea Europea. Le preparazioni e gli standard di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

#### A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti

##### 1. Composizione qualitativa

Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale veterinario ad azione immunologica s'intende la designazione o la descrizione:

- della o delle sostanze attive;
- dei costituenti componenti degli adiuvanti;
- dei componenti degli eccipienti, 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 marcatori, ecc.;

- dei componenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il contenitore e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi usati per l'impiego o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al medesimo. Se tali dispositivi non sono forniti insieme al medicinale, occorre fornire le relative informazioni circa il dispositivo, ove ciò si riveli necessario per la valutazione del medicinale.

## 2. Terminologia comune

Per «terminologia comune» impiegata per descrivere i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre prescrizioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c) del decreto:

- per i prodotti elencati nella Farmacopea Europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea Ufficiale italiana o 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 un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si deve 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 nell'allegato III del [decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209](#).

## 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 proteico specifico, la massa, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose o di volume, e per quanto riguarda l'adiuvante e i costituenti componenti degli eccipienti, la massa ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste alla sezione B.

Nei casi in cui sia 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 devono essere 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 del prodotto

Occorre chiarire la scelta della composizione, dei componenti e dei recipienti, corredata di dati scientifici sullo sviluppo del prodotto. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio.

### B. Descrizione del metodo di fabbricazione

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d) del decreto, 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 la fabbricazione dell'antigene e 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 microbiologica; sono necessarie una convalida delle fasi principali del processo di fabbricazione, nonché una convalida dell'intero processo, accompagnate dai risultati ottenuti su 3 lotti consecutivi prodotti utilizzando il metodo descritto;

- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità e di riproducibilità per ogni lotto di prodotto finito;

- un'indicazione di tutte le sostanze utilizzate nelle varie fasi, incluse quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;

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

- indicazione delle fasi di produzione durante le quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove durante la fabbricazione.

### C. Produzione e controllo delle materie prime

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura consistenti in vari componenti utilizzati per la produzione della sostanza attiva sono considerati come un'unica materia prima. Peraltro, è necessario presentare la composizione qualitativa e quantitativa di qualsiasi mezzo di coltura qualora le autorità ritengano che tali informazioni siano pertinenti per determinare la qualità del prodotto finito e gli eventuali rischi che potrebbero derivarne. Qualora vengano utilizzati materiali di origine animale per la preparazione di tali mezzi di coltura, occorre includere la specie animale e il tessuto utilizzati.

Il dossier comprende tutte le specifiche, le informazioni sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materie prime e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati, ed è presentato conformemente alle disposizioni di seguito elencate.

#### 1. Materie prime descritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della Farmacopea Europea è obbligatoria per tutte le materie prime che vi figurano.

Per le altre materie prime, ciascuno Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei costituenti alle prescrizioni della Farmacopea Europea o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i) del decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari sono quelle di cui all'allegato III del [decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209](#). Esse devono soddisfare i requisiti fissati di cui al [decreto ministeriale 27 novembre 1996, n. 684](#).

Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specifica o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea Europea o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, l'autorità competente può esigere più adeguate specifiche dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La presunta carenza verrà comunicata dall'autorità competente all'autorità responsabile della farmacopea in questione.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella Farmacopea Europea, né in quella Ufficiale italiana o in quella di uno Stato membro, 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.

Ove vengano utilizzate materie prime di origine animale, esse devono soddisfare le disposizioni delle monografie interessate, comprese quelle generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea. Le prove effettuate devono essere adeguate alla materia prima.

Il richiedente fornisce una documentazione finalizzata a dimostrare che le materie prime e la fabbricazione del medicinale sono conformi alla linea guida concernente «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario», come pure le prescrizioni della relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

#### 2. Materie prime non descritte 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 (seed lot) o su determinate semenze di cellule (cell seeds). Per la produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica consistenti in sieri, devono essere indicati l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e devono essere utilizzati materiali di origine provenienti da banche di semenza definite.

L'origine, inclusa la regione geografica, e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica le informazioni devono includere dettagli quali la descrizione delle cellule o dei ceppi di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome,

origine e funzione del replicone, dell'intensificatore del promotore, e degli altri elementi regolatori), il controllo della sequenza di DNA o di RNA effettivamente inserita, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotransfezione, i geni aggiunti o deleti, le proprietà biologiche del costrutto finale ed i geni espressi, il numero di copie e la stabilità genetica.

Per semenze, semenze di cellule e sieri destinati alla produzione di antisieri è necessario effettuare prove per accertare la loro identità e la presenza di agenti estranei.

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

- descrizione dettagliata dell'origine dei materiali;
- descrizione dettagliata di qualsiasi trattamento, purificazione e inattivazione applicati, accompagnata da dati relativi alla convalida dei processi utilizzati e dei controlli durante la produzione;
- descrizione dettagliata delle prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti estranei è accertata o probabile, le sostanze devono essere scartate o 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 di tali agenti estranei devono essere dimostrate.

In caso di utilizzazione di semenze 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.

Occorre fornire una documentazione intesa a comprovare che le semenze, le semenze di cellule, i lotti di siero e altre materie originarie da specie animali che rivestono un ruolo nella trasmissione delle TSE sono conformi alla linea guida sui «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario», come pure alla relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

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

## 2.2. Materie prime di origine non biologica

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

- la denominazione della materia prima, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea Europea;
- la funzione della materia prima;
- i metodi di identificazione;
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

## D. Controlli durante il processo di fabbricazione

1. Il dossier comprende informazioni relative ai controlli effettuati sui prodotti intermedi al fine di verificare la conformità del processo di produzione e del prodotto finale.

2. Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione devono essere controllate nel corso della produzione di ogni lotto il prima possibile, subito dopo la fine del processo di inattivazione o di detossificazione e, se del caso, dopo neutralizzazione, ma prima della tappa successiva di fabbricazione.

## E. Controlli del prodotto finito

Per tutte le prove occorre fornire una descrizione dettagliata delle tecniche di analisi del prodotto finito per consentire una valutazione della qualità.

Il dossier comprende informazioni circa i controlli del 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 Ufficiale italiana o 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. Il dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Occorre indicare i limiti di rilascio.

Se disponibili, devono essere usati materiali chimici e biologici di riferimento della Farmacopea Europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

### **1. Caratteristiche generali del prodotto finito**

I controlli delle caratteristiche generali riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione delle masse medie e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o chimiche, le proprietà chimico-fisiche quali densità, pH, viscosità, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di accettabilità.

### **2. Identificazione della/e sostanza/e attiva/e**

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

### **3. Titolo o potenza del lotto**

Occorre procedere alla quantificazione della sostanza attiva in ciascuno dei lotti al fine di dimostrare che la potenza o titolo consente di garantire la sicurezza e l'efficacia di ogni lotto.

### **4. Identificazione e dosaggio degli adiuvanti**

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti.

### **5. 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.

Sono obbligatorie una prova per verificare il limite massimo e minimo per gli agenti conservanti e una prova per verificare il massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

### **6. Prove di sicurezza**

Indipendentemente dai risultati delle prove presentati conformemente alla parte 3 del presente titolo (prove di sicurezza), occorre fornire informazioni sulle prove di sicurezza dei lotti. Tali prove consistono, preferibilmente, in studi di sovradosaggio effettuati in almeno una delle specie di destinazione più sensibili, e con almeno una via di somministrazione raccomandata che comporta il rischio più elevato. Qualora un numero sufficiente di lotti di fabbricazione consecutivi sia stato prodotto e riscontrato conforme alla prova, non è necessario, per il benessere dell'animale, effettuare la consueta prova di sicurezza.

### **7. Prova della sterilità e della purezza**

Al fine di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti estranei o di altre sostanze, devono essere svolte prove adeguate a seconda del tipo di medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di produzione. Qualora venga applicato per ogni lotto un numero di prove inferiore rispetto a quello richiesto dalla Farmacopea Europea, esse dovranno essere fondamentali per dimostrarne la conformità alla monografia. Occorre comprovare che, qualora testato integralmente secondo la monografia, il medicinale ne rispetti i requisiti.

### **8. Umidità residua**

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

### **9. Inattivazione**

Per i vaccini inattivati occorre effettuare una prova sul prodotto nel recipiente finale per comprovare l'inattivazione, a meno che tale prova sia stata condotta in una delle ultime fasi della fabbricazione.

### **F. Omogeneità dei lotti**

Per verificare che la qualità del prodotto è omogenea per tutti i lotti e dimostrare la conformità alle specifiche,

occorre fornire un protocollo completo di tre lotti consecutivi con l'indicazione dei risultati di tutte le prove eseguite durante la fabbricazione e sul prodotto finito.

#### 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) del decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere gli studi che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; tali studi devono essere sempre condotti in tempo reale e devono, inoltre, riguardare un numero sufficiente di lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto, nonché su prodotti conservati nel o nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni comprendono i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità richiesto alle condizioni di conservazione proposte.

In caso di prodotti da somministrare nell'alimento, devono essere fornite le informazioni necessarie in merito al periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni raccomandate.

Qualora un prodotto finito debba essere ricostituito prima della somministrazione o venga somministrato in acqua da bere, occorre fornire particolari circa la durata di validità proposta per il prodotto ricostituito conformemente a quanto raccomandato. Occorre presentare dati giustificativi del periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito.

I dati di stabilità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati come dati preliminari per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.

Occorre giustificare il periodo di validità in-uso proposto.

Occorre dimostrare l'efficacia di qualsiasi sistema di conservante.

Può essere sufficiente presentare informazioni sull'efficacia dei conservanti in altri medicinali veterinari ad azione immunologica simili prodotti dallo stesso fabbricante.

#### H. Altre informazioni

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario ad azione immunologica non contemplate nelle sezioni precedenti.

### PARTE 3: PROVE DI SICUREZZA

#### A. Introduzione e prescrizioni generali

Le prove di sicurezza servono ad evidenziare i potenziali rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale ad azione immunologica sugli animali alle condizioni d'uso proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del medicinale.

Qualora i medicinali ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, che possono 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.

Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione. La dose da utilizzare deve essere la quantità di medicinale raccomandata per l'impiego, e il lotto utilizzato per le prove di sicurezza viene prelevato da un lotto o da lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 del dossier.

Qualora un medicinale ad azione immunologica contenga organismi viventi, la dose da utilizzare nelle prove di laboratorio di cui alle sezioni B.1 e B.2 deve essere la quantità del medicinale contenente il titolo massimo. Se necessario la concentrazione dell'antigene può essere modificata in modo da ottenere la dose richiesta. Per i vaccini inattivati la dose da utilizzare è quella raccomandata per l'impiego contenente la massima quantità di antigeni, salvo giustificato motivo.

La documentazione relativa alla sicurezza deve essere utilizzata per la valutazione dei rischi potenziali che potrebbero derivare dall'esposizione degli esseri umani al medicinale, ad esempio durante la somministrazione all'animale.

#### B. 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 somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se necessario, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. Occorre registrare altri dati oggettivi, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

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 della somministrazione.

Questo studio può far parte dello studio a dose ripetuta di cui al punto 3, oppure può essere omesso se i risultati dello studio di sovradosaggio di cui al punto 2 non hanno fatto registrare segni di reazioni sistemiche o locali.

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

Soltanto i medicinali veterinari ad azione immunologica contenenti microrganismi vivi richiedono una prova sul sovradosaggio.

Una dose eccessiva del medicinale ad azione immunologica deve essere somministrata per ciascuna via di somministrazione raccomandata agli animali delle categorie più sensibili della specie di destinazione, a meno che non venga motivata la scelta della via più sensibile rispetto ad altre simili. In caso di medicinali ad azione immunologica iniettabili, le dosi e la o le vie di somministrazione vengono scelte in relazione al volume massimo che può essere somministrato per ciascun sito di inoculo. Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati per almeno 14 giorni dalla somministrazione, al fine di valutare la comparsa di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri parametri, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

Se necessario, questi studi devono includere esami post mortem macroscopici e microscopici del sito di inoculo, qualora non siano stati effettuati conformemente al punto 1.

## **3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose**

Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica da somministrare più di una volta, come parte della vaccinazione di base, occorre effettuare uno studio sulla somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare reazioni avverse derivanti da tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione, quali ad esempio, determinate razze, gruppi di età, mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione, al fine di valutare la comparsa di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri parametri, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

## **4. Esame della funzione riproduttiva**

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi idonei a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il medicinale rappresenti un potenziale fattore di rischio. In tal caso occorre esaminare la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per la via di somministrazione più adatta. Devono inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Questi studi possono rappresentare parte degli studi sulla sicurezza di cui ai punti 1, 2, 3 o degli studi di campo di cui alla sezione C.

## **5. Esame delle funzioni immunologiche**

Qualora il medicinale ad azione immunologica possa 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 animali diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente recettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

### **6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato**

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni oro-nasali o altre, al fine di individuare la presenza dell'organismo (se necessario). 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 replicazione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi, ai sensi del *decreto legislativo 4 aprile 2006, n. 191*, da utilizzare per animali che producono alimenti, tali studi devono tenere in particolare conto la persistenza dell'organismo nel sito di inoculo.

### 6.3. Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati

La tendenza alla virulenza può essere esaminata con la semenza primaria. Se quest'ultima non è disponibile in quantità sufficiente, occorre analizzare la semenza, al passaggio più basso, utilizzata per la produzione. Il ricorso a un altro passaggio deve essere giustificato. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando la via di somministrazione più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati vari passaggi consecutivi in 5 gruppi di animali appartenenti alla specie di destinazione, a meno che sia giustificato effettuare più passaggi o il microrganismo scompaia prima dagli animali sottoposti a prova. Ove il microrganismo non sia in grado di replicare adeguatamente, occorre effettuare nella specie di destinazione il maggior numero di passaggi possibili.

### 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 riassortimento genomico degli agenti immunologici

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riassortimento genomico con ceppi di campo o con altri ceppi.

## 7. Sicurezza dell'utilizzatore

Questa sezione comprende una disamina degli effetti rilevati nelle sezioni precedenti e finalizzata a metterli in relazione con il tipo e l'entità dell'esposizione umana al prodotto, al fine di elaborare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione dei rischi.

## 8. Studio dei residui

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora nella fabbricazione del medicinale ad azione immunologica vengano utilizzati adiuvanti e/o conservanti, occorre tener conto della possibilità che eventuali residui permangano negli alimenti. In tal caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.

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

## 9. Interazione

Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare la sicurezza dell'associazione e descrivere eventuali interazioni conosciute con medicinali.

### C. Studi di campo

Salvo giustificato motivo, i risultati di studi di laboratorio devono essere completati dai dati ricavati da studi di campo, utilizzando lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione descritto nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Negli stessi studi di campo possono essere analizzate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

### D. Valutazione del rischio ambientale

Obiettivo della valutazione del rischio ambientale è quello di esaminare gli effetti dannosi che l'impiego del medicinale può provocare sull'ambiente e di scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

Normalmente tale valutazione deve essere effettuata in due fasi. La prima fase è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente alle linee guida vigenti, indicare la potenziale esposizione dell'ambiente al medicinale e il livello di rischio associato ad una tale esposizione, tenendo conto in particolare dei seguenti aspetti:

- specie di destinazione e modalità di impiego proposte;
- metodo di somministrazione ed in particolare la probabile quantità di medicinale che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- eventuale escrezione del medicinale, le sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati e della sua presenza in tali escreti;
- eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti.

In caso di ceppi vaccinali vivi che possono provocare zoonosi, è necessario valutarne il rischio per l'uomo.

Se le conclusioni della prima fase indicano la potenziale esposizione dell'ambiente al medicinale, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il rischio o i rischi potenziali che il medicinale può comportare per l'ambiente. Se necessario, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del medicinale su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione.

E. Valutazione richiesta per i medicinali veterinari che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati

Nel caso di medicinali che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, la domanda deve essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 3 ed al Titolo III del [decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224](#), e successive modifiche.

#### PARTE 4: PROVE DI EFFICACIA

##### Capo I

### 1. Principi generali

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

### 2. Esecuzione delle prove

Tutte le prove di efficacia devono essere svolte secondo un protocollo particolareggiato e ben studiato 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 le procedure scritte prestabilite e sistematiche riguardanti l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove di efficacia.

Salvo giustificato motivo, le prove di campo devono essere effettuate conformemente ai principi fissati dalla buona pratica clinica.

Per poter iniziare la prova di campo occorre farsi rilasciare e documentare il consenso informato dal proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, quest'ultimo dovrà essere informato per iscritto sulle conseguenze della partecipazione alla prova, in merito al destino degli animali trattati o degli alimenti da questi derivati. 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 del decreto si applicano, per analogia, alle formulazioni destinate 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».

##### Capo II

### A. Requisiti generali

1. La scelta degli antigeni o ceppi vaccinali del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizootologici.
2. Le prove di efficacia effettuate in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per il benessere degli animali e per il fatto che l'efficacia può essere dimostrata altrimenti.

In generale, tali prove di laboratorio devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni di campo, in particolare con animali di controllo non trattati.

Tutti i procedimenti di prova devono essere descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in studi di controllo, effettuati su richiesta delle autorità competenti. Lo sperimentatore deve dimostrare la validità di tutte le tecniche utilizzate

Devono essere presentati tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie di destinazione per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo lo schema di somministrazione proposto. Deve essere valutata l'influenza dell'immunità passiva artificiale e di quella naturale (anticorpi materni) sull'efficacia del vaccino (se del caso). Salvo

giustificato motivo, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e supportate da dati sperimentali.

4. Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica multivalenti e combinati deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.

5. Qualora un medicinale faccia parte di uno schema vaccinale raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'attività immunizzante primaria o l'azione di richiamo del medicinale veterinario ad azione immunologica o il suo contributo all'efficacia dello schema proposto.

6. La dose impiegata deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata per l'uso, e il lotto utilizzato per le prove di efficacia deve essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 del dossier allegato alla domanda.

7. Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'efficacia dell'associazione e descrivere qualsiasi altra interazione conosciuta con altri medicinali veterinari. Un impiego concomitante o simultaneo può essere autorizzata purché sia supportata da studi adeguati.

8. Per i medicinali veterinari ad azione immunologica utilizzati a fini diagnostici da somministrare agli animali, il richiedente deve specificare come debbono essere interpretate le reazioni al medicinale.

9. Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infetti (vaccini marker) e per i quali le dichiarazioni di efficacia si basano su prove diagnostiche in vitro, occorre fornire dati sufficienti in merito a tali prove per consentire un'adeguata valutazione dell'azione marker indicata.

## **B. Prove di laboratorio**

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante prove di challenge effettuate in un momento successivo alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco, alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali le prove di challenge sono realizzate devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo utilizzato nelle prove di challenge e la sua pertinenza.

Salvo giustificato motivo, per i vaccini vivi occorre utilizzare lotti con il minimo titolo o potenza. Per gli altri medicinali occorre utilizzare, salvo giustificato motivo, lotti con il minimo contenuto attivo.

2. Se possibile, si deve specificare e documentare la reazione immunitaria (classi di immunoglobuline locali/sistemiche, risposta cellulo-mediata/umorale) che viene innescata dalla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

## **C. Studi di campo**

1. Salvo giustificato motivo, i risultati delle prove di laboratorio vanno completati con dati di studi di campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nello stesso studio di campo possono essere analizzate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

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

## **PARTE 5: INFORMAZIONI E DOCUMENTI**

### **A. Introduzione**

Il dossier 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 3 e 4, nonché un sommario e citazioni bibliografiche dettagliate. Tale sommario deve contenere una disamina oggettiva di tutti i risultati ottenuti e condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. La mancata presentazione di prove o sperimentazioni previste nelle parti 3 e 4 deve essere indicata e giustificata.

### **B. Studi di laboratorio**

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

- 1) un sommario;
- 2) il nome del soggetto che ha effettuato le prove;

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

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

5) in caso di animali trattati, e ove necessario, indicare se hanno ricevuto il medicinale di prova oppure un altro medicinale autorizzato nella Comunità;

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

7) la natura, la frequenza e la durata delle reazioni avverse osservate;

8) il numero degli animali ritirati dalle prove prima del tempo, nonché i motivi dell'interruzione;

9) la valutazione statistica dei risultati, qualora sia richiesta dal programma delle prove, ed il calcolo della varianza;

10) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

11) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi da quello in esame) la cui somministrazione si è resa necessaria nel corso della prova;

12) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti, che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

#### C. Studi di 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 di somministrazione, codice identificativo che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario del 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 dello schema 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 siano stati sottoposti ad un 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 tipo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

7) una breve descrizione delle condizioni di allevamento 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 sul rendimento 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 medicinale; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

10) incidenza sul rendimento degli animali;

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 delle reazioni avverse osservate;

13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi da quello in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente al medicinale studiato oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;

15) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

#### PARTE 6: RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

I riferimenti bibliografici citati nel riassunto di cui alla parte 1 devono essere oggetto di un elenco dettagliato e occorre fornirne copia.

### TITOLO III

#### REQUISITI PER SPECIFICHE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

##### **1. MEDICINALI VETERINARI GENERICI**

Le domande presentate ai sensi dell'articolo 13 (medicinali veterinari generici) devono contenere i dati di cui alle parti 1 e 2 del titolo I del presente allegato, una valutazione dei rischi per l'ambiente e i dati comprovanti che il medicinale possiede la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. Se il medicinale di riferimento è un medicinale biologico, è necessario rispettare i requisiti di cui alla sezione 2 per medicinali veterinari biologici simili.

Per i medicinali veterinari generici le relazioni degli esperti relativi alla sicurezza e all'efficacia devono concentrarsi in particolare sulle seguenti informazioni:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;
- un riassunto delle impurezze presenti nei lotti della o delle sostanze attive e nel medicinale finito (ed eventualmente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel medicinale da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;
- una valutazione degli studi di bioequivalenza, o una giustificazione dei motivi per i quali gli studi non sono stati effettuati conformemente alle linee guida vigenti;
- se necessario, devono essere forniti dal richiedente ulteriori dati che dimostrino l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata; tali dati devono includere la prova che non vi è una modifica delle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche della parte terapeuticamente attiva e/o della tossicità, che potrebbero influenzare il profilo sicurezza/efficacia.

Ogni indicazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non conosciuta o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica, deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da ulteriori studi.

Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, sottocutanea o transdermica, devono essere forniti i seguenti dati supplementari:

- studi che dimostrino l'equivalenza o meno della deplezione dei residui a partire dal sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla deplezione dei residui;
- studi che dimostrino la tolleranza dell'animale di destinazione nel sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi di tolleranza sugli animali di destinazione.

##### **2. MEDICINALI VETERINARI BIOLOGICI SIMILI**

In conformità all'articolo 13, comma 7, ove un medicinale veterinario biologico simile a un medicinale veterinario biologico di riferimento non soddisfi le condizioni che figurano nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non devono limitarsi a quelle relative alle parti 1 e 2 (dati farmaceutici, chimici e biologici), completate da dati relativi alla bioequivalenza e alla biodisponibilità. In questo caso, occorre fornire dati supplementari, in particolare quelli relativi alla sicurezza ed all'efficacia del prodotto.

- Il tipo e la quantità di dati supplementari (tossicologici, altri dati sulla sicurezza e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso, conformemente alle linee guida scientifiche.

- A causa della diversità dei medicinali veterinari biologici, l'autorità competente determina gli studi necessari previsti nelle parti 3 e 4, tenendo conto delle specifiche caratteristiche di ciascun medicinale veterinario biologico.

I principi generali da applicare saranno trattati nelle linee guida adottate dall'Agenzia, tenendo conto delle caratteristiche del medicinale veterinario biologico interessato. Se il medicinale veterinario biologico di riferimento ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere giustificate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

### **3. MEDICINALI VETERINARI DI IMPIEGO BEN CONSOLIDATO**

Per i medicinali veterinari la cui o le cui sostanze attive hanno o hanno avuto un «impiego veterinario ben consolidato» ai sensi dell'articolo 14 e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente deve presentare le parti 1 e 2 descritte nel titolo I del presente allegato.

Per le parti 3 e 4 una bibliografia scientifica particolareggiata deve trattare tutti gli aspetti della sicurezza e dell'efficacia.

Per dimostrare l'impiego veterinario ben consolidato, si applicano le seguenti regole specifiche.

3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego veterinario ben consolidato sono:

- a) l'arco di tempo durante il quale una sostanza attiva è stata utilizzata;
- b) gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza attiva;
- c) il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza attiva (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
- d) la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego ben consolidato di sostanze diverse. In ogni caso, il periodo necessario per stabilire se un componente di un medicinale veterinario sia d'impiego ben consolidato è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale veterinario nella Comunità.

3.2. La documentazione presentata dal richiedente deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione della sicurezza e/o dell'efficacia del medicinale per l'indicazione proposta nella specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o fare riferimento sia a dati bibliografici pertinenti, tenendo conto degli studi di pre e post-immissione in commercio, sia alla letteratura scientifica pubblicata, relativa all'esperienza acquisita nell'impiego del medicinale, sotto forma di studi epidemiologici e, in particolare, di studi epidemiologici comparativi. Deve essere presentata tutta la documentazione esistente, sia favorevole che sfavorevole. Per quanto concerne le norme sull'impiego veterinario ben consolidato, è necessario, in particolare, chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi post-immissione in commercio, studi epidemiologici, ecc.) e non solo i dati relativi ai test e alle sperimentazioni, possono costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale qualora una domanda illustri e giustifichi in maniera soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

3.3. Deve essere prestata particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e deve essere giustificato che i livelli di sicurezza e/o di efficacia sono accettabili nonostante l'assenza di alcuni studi.

3.4. Le relazioni degli esperti relative alla sicurezza e all'efficacia devono chiarire la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un medicinale diverso da quello che si intende mettere in commercio. È necessario valutare se tale medicinale può essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

3.5. L'esperienza post-immissione in commercio acquisita con altri medicinali contenenti gli stessi componenti è di particolare rilievo, e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

### **4. MEDICINALI VETERINARI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE IN ASSOCIAZIONE**

Per le domande relative all'articolo 15 del decreto, deve essere presentato, per i medicinali veterinari contenenti sostanze attive in associazione, un dossier comprendente le parti 1, 2, 3 e 4. Non è necessario fornire studi di sicurezza ed efficacia di ogni sostanza attiva. Nelle suddette domande è comunque possibile includere informazioni sulle singole sostanze. La presentazione di dati per ogni sostanza attiva, insieme ai seguenti studi richiesti per l'associazione: sicurezza per l'utilizzatore, studi di deplezione dei residui e studi clinici, può essere considerata un'idonea giustificazione della mancata presentazione di ulteriori dati sull'associazione. Ciò in considerazione del benessere dell'animale e dell'inutile sperimentazione sul medesimo, a meno che si sospetti un'interazione atta ad aumentarne la tossicità. Se possibile, occorre presentare dati

relativi ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

## **5. DOMANDE CON CONSENSO INFORMATO**

Le domande relative all'articolo 16 del decreto devono includere i dati descritti nella parte 1 del titolo I del presente allegato a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario originale abbia acconsentito a che il richiedente faccia riferimento al contenuto delle parti 2, 3 e 4 del dossier del proprio medicinale. In questo caso non è necessario fornire le relazioni degli esperti sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia.

## **6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa, fatti salvi alcuni obblighi specifici che impongono al richiedente di introdurre procedure specifiche, con particolare riguardo alla sicurezza e all'efficacia del medicinale ove, come disposto dall'articolo 30, comma 2, del presente decreto, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'efficacia e sulla sicurezza nelle normali condizioni di impiego.

L'identificazione dei requisiti essenziali per tutte le domande menzionate in questa sezione deve formare oggetto di linee guida che saranno adottate dall'Agenzia.

## **7. DOMANDE MISTE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio sono domande nelle quali la parte 3 e/o 4 del dossier si riferiscono a studi sulla sicurezza e sull'efficacia effettuati dal richiedente, come pure a riferimenti bibliografici. Le restanti parti del dossier devono essere conformi alle indicazioni della parte I del titolo I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

### TITOLO IV

#### REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI AD USO VETERINARIO PARTICOLARI

Questa parte stabilisce i requisiti specifici dei medicinali veterinari identificati in base alla natura delle sostanze attive in essi contenute.

##### 1. MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

###### A. Master file dell'antigene del vaccino (Vaccine Antigen Master File)

Per particolari medicinali veterinari ad azione immunologica, e in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive, è introdotto il concetto di «Vaccine Antigen Master File».

Ai fini del presente allegato, per «Vaccine Antigen Master File» si intende una parte a sé stante del dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino, che contiene tutte le informazioni relative alla qualità di ciascuna delle sostanze attive che compongono questo medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'Agenzia adotterà linee guida scientifiche in merito alla presentazione ed alla valutazione di un «Vaccine Antigen Master File». La procedura di presentazione e di valutazione di un «Vaccine Antigen Master File» dovrà attenersi alle linee guida pubblicate dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», Volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

###### B. Dossier multi-ceppo

Per alcuni medicinali veterinari ad azione immunologica (afta epizootica, influenza aviaria e febbre catarrale degli ovini), ed in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive è introdotto il concetto di dossier multi-ceppo.

Per dossier multi-ceppo si intende un unico dossier contenente i dati necessari ad una valutazione scientifica unica e approfondita delle varie combinazioni di ceppi/associazione di ceppi, al fine di consentire l'autorizzazione di vaccini contro virus variabili a livello antigenico.

L'Agenzia adotterà linee guida scientifiche relative alla presentazione ed alla valutazione di un dossier multi-ceppo. La procedura di presentazione e di valutazione di un dossier multi-ceppo dovrà attenersi alle linee guida pubblicate dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», Volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

##### 2. MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione del titolo I, parti 2 e 3, ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 1, comma 1, lettera f), del decreto.

## Parte 2

Le disposizioni della parte 2 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 21 per la registrazione semplificata di medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, comma 2, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 22, comma 1, con le seguenti modifiche.

### a) Terminologia

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è conforme al titolo latino della Farmacopea Europea o, in sua assenza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di un altro Stato membro. È necessario indicare, eventualmente, il nome o i nomi tradizionali utilizzati in ciascuno Stato membro.

### b) Controllo dei materiali di partenza

Le informazioni e i documenti concernenti i materiali di partenza contenuti nel dossier allegato alla domanda - cioè tutto ciò che viene utilizzato, comprese le materie prime grezze e gli intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito, devono essere integrati da dati complementari sul materiale omeopatico di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutti i materiali di partenza, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito. Ove sia presente un componente tossico, occorre controllarlo, se possibile, nella diluizione finale. Qualora ciò non fosse possibile a motivo dell'elevata diluizione, il componente tossico deve essere in genere controllato in una fase precedente. Devono essere esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dai materiali di partenza fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito.

Qualora siano necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella relativa monografia della Farmacopea Europea, o in sua assenza, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di un altro Stato membro.

### c) Controlli sul medicinale veterinario omeopatico finito

I requisiti generali di qualità si applicano ai medicinali veterinari omeopatici finiti. Qualsiasi eccezione deve essere debitamente giustificata dal richiedente.

Occorre identificare e testare tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale veterinario omeopatico finito, occorre accertarne la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

### d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale veterinario omeopatico finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazioni da essi ottenute. Se l'identificazione o il dosaggio della sostanza attiva non sono possibili a causa del grado di diluizione, si possono utilizzare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

## Parte 3

Le disposizioni della parte 3 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, comma 2 del presente decreto con la specifica seguente, fatte salve le disposizioni del [regolamento \(CEE\) n. 2377/90](#) per le sostanze incluse nei materiali di partenza omeopatici destinati ad essere somministrati a specie animali produttrici di alimenti.

Ogni informazione mancante deve essere giustificata, ad esempio, occorre giustificare perché si consente la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

---

(33) Allegato così sostituito, a decorrere dal 4 gennaio 2010, dall'allegato al [D.M. 5 novembre 2009](#), ai sensi di quanto disposto, rispettivamente, dagli artt. 1 e 2 dello stesso provvedimento.

---

Scheda di segnalazione alle Autorità Competenti di casi di Sospetta Reazione Avversa

[Scarica il file](#)

Allegato III <sup>(34)</sup>

### MODELLO DI PRESCRIZIONE MEDICO VETERINARIA

1. Modello di ricetta medico veterinaria richiamato all'articolo 118, da utilizzare per la prescrizione dei medicinali di cui all'articolo 11 e all'articolo 76, commi 3, 5 e 7.

#### MODELLO DI PRESCRIZIONE MEDICO-VETERINARIA

##### A) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL MEDICO-VETERINARIO PRESCRITTORE

1) Medico veterinario prescrittore:

cognome e nome .....

indirizzo.....

U.S.L. di residenza.....

Numero e sigla provinciale di iscrizione all'albo.....

2) Destinatario della fornitura:

proprietario degli animali.....

via ..... frazione.....

comune..... (provincia di.....) A.S.L.....

codice allevamento (se previsto).....

3) Diagnosi (da indicare solo sulla copia che rimane al veterinario) .....

.....

.....

4) Medicinali da fornire:

Nome	Confezione e quantità	Posologia e durata del trattamento
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

Rifornimento per scorta dell'impianto

Rifornimento per scorta propria

5) Tempo di sospensione:

a)..... b)..... c)..... d).....

.....

6) Identificazione degli animali/dell'animale:

Marca auric./ tatuaggio/box, ecc.

N.	Specie	ove necessario	Razza	Sesso	Categoria
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....

7) Copia del presente modello:

a) deve essere inviata alla A.S.L;

b) non deve essere inviata alla A.S.L

Località ....., Data .....

Timbro e firma .....

B) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL TITOLARE O CONDUTTORE DELL'IMPIANTO

(Solo nel caso di fornitura per scorta ai sensi dell'articolo 80):

Estremi autorizzazione U.S.L. ....

Timbro e firma del titolare/conduttore .....

C) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL FARMACISTA:

Timbro del venditore..... Data di consegna .....

Località.....

Firma del farmacista .....

2. Il modello di ricetta medico-veterinaria di cui al paragrafo 1, è anche utilizzato per acquistare le scorte di medicinali veterinari di cui all'articolo 80, comma 1. In tale caso il medico veterinario evidenzia, alla voce «medicinali da fornire», la dicitura «Rifornimento per scorta dell'impianto» oppure la dicitura «Rifornimento per scorta propria», sbarrando gli spazi relativi alle voci che non interessano.

3. Il modello di ricetta di cui al paragrafo 1 è composto di fogli sovrapposti, autocopianti di cui:

l'originale colorato in rosa riporta la dicitura «copia per il farmacista»;

la prima copia colorata in giallo riporta la dicitura «copia per l'utilizzazione finale»;

la seconda copia, colorata in azzurro, riporta la dicitura «copia destinata alla ASL competente per territorio», dove ha sede l'utilizzazione finale;

la terza copia, colorata in bianco, riporta la dicitura «copia per il veterinario»

La ricetta deve essere compilata in ogni sua parte e firmata utilizzando penna a inchiostro indelebile.

4. La ricetta ripetibile di cui all'art. 76, comma 6, ha la validità di tre mesi dalla data di rilascio e può essere riutilizzata per un massimo di cinque volte. Scaduto tale termine, il farmacista ritira la prescrizione.

5. Per la ricetta non ripetibile, nei casi previsti dal presente decreto e fatti salvi i casi previsti ai paragrafo 1 nonché le norme più severe prescritte per particolari categorie di medicinali, è utilizzata la formulazione di ricetta prevista ai sensi dell'art. 167 del testo unico delle leggi sanitarie integrata con l'indicazione della specie animale cui è destinato il medicinale prescritto. La prescrizione viene rilasciata in un unico esemplare dal medico veterinario e trattenuta dal farmacista secondo le modalità previste dall'articolo 71, comma 4.».

(34) Allegato prima rettificato con [Comunicato 22 novembre 2006](#) (Gazz. Uff. 22 novembre 2006, n. 272) e poi così sostituito dalla lettera *m*) del comma 1 dell'art. 1, [D.Lgs. 24 luglio 2007, n. 143](#) (Gazz. Uff. 5 settembre 2007, n. 206).

---

Copyright 2008 Wolters Kluwer Italia Srl. All rights reserved.