





**DIRETTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL  
CONSIGLIO**

**del 6 novembre 2001**

**recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,  
visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale, <sup>(1)</sup>,

deliberando in conformità con la procedura prevista all'articolo 251 del trattato <sup>(2)</sup>,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 81/851/CEE del Consiglio del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relativa ai medicinali veterinari <sup>(3)</sup>, la direttiva 81/852/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme ed ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari <sup>(4)</sup>, la direttiva 90/677/CEE del Consiglio, del 13 dicembre 1990, che estende il campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica <sup>(5)</sup> e la direttiva 92/74/CEE del Consiglio del 22 settembre 1992, che amplia il campo d'applicazione della direttiva 81/851/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali veterinari e che fissa disposizioni complementari per i medicinali omeopatici veterinari <sup>(6)</sup>, hanno subito diverse e sostanziali modificazioni. È opportuno, a fini di razionalità e chiarezza, procedere alla codificazione delle suddette direttive riunendole in un unico testo.
- (2) Le normative in materia di produzione e di distribuzione dei medicinali veterinari devono avere come scopo essenziale la tutela della sanità pubblica.
- (3) Tuttavia questo scopo deve essere conseguito avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria e gli scambi di medicinali nella Comunità.
- (4) Pur se gli Stati membri hanno già talune disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative concernenti i medicinali veterinari, esse divergono su principi fondamentali; tali disposizioni hanno l'effetto di ostacolare gli scambi di medicinali nella Comunità ed hanno quindi un'incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno.
- (5) Occorre quindi eliminare questi ostacoli e che per raggiungere tale obiettivo si rende necessario un ravvicinamento delle suddette disposizioni.

<sup>(1)</sup> GU C 75 del 15.3.2000, pag. 11.

<sup>(2)</sup> Parere del Parlamento europeo del 3 luglio 2001 (non ancora pubblicato nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 27 settembre 2001.

<sup>(3)</sup> GU L 317 del 6.11.1981, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2000/37/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 25).

<sup>(4)</sup> GU L 317 del 6.11.1981, pag. 16. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/140/CE della Commissione (GU L 3 del 6.1.2000, pag. 18).

<sup>(5)</sup> GU L 373 del 31.12.1990, pag. 26.

<sup>(6)</sup> GU L 297 del 13.10.1992, pag. 12.

**▼B**

- (6) Ai fini della pubblica sanità e della libera circolazione dei medicinali veterinari, occorre che le competenti autorità dispongano di tutte le informazioni utili relative ai medicinali veterinari autorizzati, sotto forma di prospetti approvati delle caratteristiche di tali prodotti.
- (7) Ad eccezione dei medicinali soggetti alla procedura di autorizzazione comunitaria centralizzata, istituita con il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali <sup>(1)</sup>, un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro deve essere riconosciuta dalle autorità competenti degli altri Stati membri, salvo vi siano motivi fondati di ritenere che l'autorizzazione di detto medicinale presenti un rischio per la salute delle persone o degli animali o per l'ambiente. In caso di disaccordo tra Stati membri in merito alla qualità, sicurezza od efficacia di un medicinale, si dovrà effettuare una valutazione scientifica del problema a livello comunitario, per arrivare ad una decisione univoca sull'oggetto del disaccordo, vincolante per gli Stati membri interessati. Tale decisione deve essere presa secondo una procedura rapida che garantisca una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri.
- (8) A tal fine è opportuno istituire un comitato per i medicinali veterinari, facente capo all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93.
- (9) La presente direttiva costituisce una tappa importante-nella realizzazione della libera circolazione dei medicinali veterinari; a questo scopo saranno necessarie nuove misure che tengano conto dell'esperienza acquisita, soprattutto in seno al comitato per i medicinali veterinari, per eliminare gli ostacoli alla libera circolazione ancora esistenti.
- (10) Gli alimenti medicamentosi non rientrano nel campo d'applicazione della presente direttiva, ma è necessario, per motivi di sanità pubblica ed economici, vietare l'impiego di medicinali non autorizzati per la fabbricazione di detti alimenti.
- (11) I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale. I documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali. In caso negativo la domanda deve essere respinta.
- (12) L'autorizzazione all'immissione in commercio viene rifiutata quando l'effetto terapeutico del medicinale non esiste o è insufficientemente giustificato e per effetto terapeutico s'intende l'effetto promesso dal fabbricante.
- (13) Tale autorizzazione è rifiutata anche quando il tempo d'attesa indicato è insufficiente per eliminare i pericoli per la salute rappresentati dai residui.
- (14) Prima che possa essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale veterinario ad azione immunologica, il fabbricante deve dimostrare di poter assicurare la costanza qualitativa da un lotto di produzione all'altra.
- (15) Alle autorità competenti deve inoltre essere attribuita la facoltà di vietare l'impiego di un medicinale veterinario ad azione immuno-

<sup>(1)</sup> GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 649/98 della Commissione (GU L 88 del 24.3.1998, pag. 7).

## ▼B

logica quando le reazioni immunologiche degli animali trattati interferiscano con un programma nazionale o comunitario volto a diagnosticare, eradicare o controllare una zoonosi.

- (16) È opportuno fornire innanzi tutto ad i consumatori di medicinali omeopatici un'indicazione molto chiara circa il carattere omeopatico degli stessi nonché sufficienti garanzie di qualità e di innocuità.
- (17) È necessario armonizzare le norme riguardanti la fabbricazione, il controllo e l'ispezione dei medicinali omeopatici veterinari per consentire la circolazione nell'intera Comunità di medicinali sicuri e di buona qualità.
- (18) In considerazione delle caratteristiche particolari dei medicinali omeopatici, quali il loro bassissimo tenore di principi attivi e la difficoltà di applicare loro la convenzionale metodologia statistica relativa alle prove cliniche, appare opportuno istituire una procedura specifica semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici tradizionali immessi in commercio senza indicazioni terapeutiche ed in una forma farmaceutica e un dosaggio che non presentino alcun rischio per gli animali.
- (19) Ad un medicinale omeopatico veterinario immesso in commercio con indicazioni terapeutiche o in una forma che presenti rischi potenziali, da valutarsi in relazione all'effetto terapeutico atteso, si dovrebbero applicare le norme abituali che disciplinano l'autorizzazione ad immettere in commercio un medicinale veterinario; gli Stati membri devono tuttavia poter applicare norme particolari per valutare i risultati delle prove volte ad accertare la sicurezza e l'efficacia di tali medicinali destinati agli animali di compagnia e alle specie esotiche, purché notifichino tali norme alla Commissione.
- (20) Per garantire una migliore tutela della salute umana e animale ed evitare un'inutile duplicazione dei lavori d'istruzione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario, gli Stati membri devono elaborare sistematicamente relazioni di valutazione per ogni medicinale veterinario da essi autorizzato e scambiarsi a richiesta tali relazioni; inoltre uno Stato membro deve poter sospendere l'istruzione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario già oggetto di esame da parte di un altro Stato membro, in vista del riconoscimento della decisione presa da quest'ultimo Stato membro.
- (21) Per facilitare la circolazione dei medicinali veterinari ed evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro siano ripetuti in un altro Stato membro, è necessario subordinare i medicinali veterinari alle condizioni minime di fabbricazione e di importazione da paesi terzi e di concessione delle corrispondenti autorizzazioni.
- (22) È opportuno garantire la qualità dei medicinali veterinari prodotti nella Comunità richiedendo il rispetto dei principi della buona prassi di fabbricazione per questi medicinali, a prescindere dalla loro destinazione finale.
- (23) È opportuno adottare anche provvedimenti per garantire che i distributori di medicinali veterinari siano autorizzati dagli Stati membri e tengano adeguati registri.
- (24) Norme e protocolli per l'esecuzione delle prove sui medicinali veterinari, che costituiscono un mezzo efficace per il controllo di questi ultimi e quindi per la tutela della sanità pubblica, facilitano la circolazione dei medicinali veterinari in quanto fissano norme comuni per l'esecuzione delle prove e per la costituzione dei fascicoli, consentono alle competenti autorità di pronunciarsi sulla base di prove uniformate e secondo criteri comuni e contribuiscono così a prevenire le divergenze di valutazione.

**▼B**

- (25) È opportuno precisare meglio i casi in cui non occorre fornire i risultati di prove farmacologiche e tossicologiche oppure cliniche per ottenere l'autorizzazione di un medicinale veterinario essenzialmente analogo ad un prodotto innovativo, garantendo nel contempo che le ditte innovatrici non siano messe in posizione di svantaggio; vi sono tuttavia ragioni d'interesse pubblico per non ripetere senza un motivo inderogabile prove svolte sugli animali.
- (26) A seguito dell'instaurazione del mercato interno è possibile sopprimere a controlli specifici che garantiscano la qualità dei medicinali veterinari importati da paesi terzi solo se la Comunità ha già preso le opportune disposizioni per accertarsi che i necessari controlli siano stati effettuati nel paese di esportazione.
- (27) Per garantire in modo continuativo la sicurezza dei medicinali veterinari in commercio occorre assicurare il costante adeguamento al progresso scientifico e tecnico dei sistemi di farmacovigilanza nella Comunità.
- (28) Ai fini della tutela della salute pubblica occorre raccogliere e valutare i dati pertinenti sugli effetti collaterali negativi nei soggetti umani correlati all'uso di medicinali veterinari.
- (29) I sistemi di farmacovigilanza devono tenere in considerazione i dati relativi alla scarsa efficacia.
- (30) La raccolta di informazioni sugli effetti collaterali negativi dovuti a un uso off-label dei medicinali, sugli studi relativi alla validità dei tempi di attesa e sugli eventuali problemi per l'ambiente può contribuire a migliorare il controllo regolare del corretto uso dei medicinali veterinari.
- (31) È necessario tenere conto dei cambiamenti dovuti all'armonizzazione a livello internazionale delle definizioni, della terminologia e degli sviluppi tecnologici nel settore della farmacovigilanza.
- (32) L'uso sempre più frequente degli strumenti elettronici di comunicazione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari in commercio nella Comunità è finalizzato a centralizzare in un unico punto le informazioni al riguardo e a garantire al contempo che tali informazioni siano condivise tra tutte le autorità competenti degli Stati membri.
- (33) È nell'interesse della Comunità garantire la coerenza tra i sistemi di farmacovigilanza dei medicinali veterinari autorizzati mediante procedura centralizzata e di quelli autorizzati mediante altre procedure.
- (34) È opportuno che i titolari delle autorizzazioni di immissione in commercio effettuino una farmacovigilanza attiva e responsabile sui medicinali veterinari che immettono sul mercato.
- (35) È opportuno adottare le misure necessarie per l'applicazione della presente direttiva conformemente all'articolo 2 della decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze d'esecuzione conferite alla Commissione <sup>(1)</sup>.
- (36) Per migliorare la tutela della sanità pubblica occorre specificare che gli alimenti destinati al consumo umano non possono provenire da animali soggetti a prove cliniche di medicinali veterinari, salvo sia stato stabilito un livello massimo per i residui dei medicinali veterinari in questione, a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, del 26 giugno 1990, che definisce una

<sup>(1)</sup> GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

**▼B**

procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale <sup>(1)</sup>.

- (37) Alla Commissione deve essere conferita la competenza per adottare le necessarie modificazioni dell'allegato I, al fine di adattarlo al progresso scientifico e tecnico.
- (38) La presente direttiva si deve applicare fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione delle direttive di cui all'allegato II, parte B,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

## TITOLO I

**DEFINIZIONI***Articolo 1*

Ai fini della presente direttiva, si intende per:

**▼M1**

2) *Medicinale veterinario*:

- a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative e profilattiche delle malattie animali; oppure
- b) 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**

4) *Sostanza*:

ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

— umana, come:

il sangue umano e suoi derivati,

— animale come:

microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue,

— vegetale, come:

microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione,

— chimica, come:

elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi.

5) *Premiscela per alimenti medicamentosi*:

qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di alimenti medicamentosi.

<sup>(1)</sup> GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1. Regolamento modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 1274/2001 della Commissione (GU L 175 del 28.6.2001, pag. 14).

**▼B**6) *Alimenti medicamentosi:*

qualsiasi miscela di medicinale (medicinali) veterinario (veterinari) e alimento (alimenti) preparata prima della sua immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, a motivo delle sue proprietà curative o preventive o delle altre proprietà del medicinale, di cui al punto 2.

7) *Medicinali veterinari ad azione immunologica:*

i medicinali veterinari somministrati agli animali allo scopo di indurre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria.

**▼M1**8) *Medicinale veterinario omeopatico:*

ogni medicinale veterinario ottenuto a partire 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 negli Stati membri. Un medicinale veterinario omeopatico può contenere più principi.

9) *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 della presente direttiva, e la produzione di alimenti da tali animali, per tutelare la salute pubblica, garantendo che detti prodotti non contengano residui in quantità superiore ai limiti massimi di residui di sostanze attive, come stabilito ai sensi del regolamento (CEE) n. 2377/90.

10) *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.

**▼B**11) *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.

12) *Grave effetto collaterale negativo:*

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

13) *Effetto collaterale negativo inatteso:*

l'effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

14) *Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:*

le relazioni periodiche che contengono le informazioni specificate nell'articolo 75.

15) *Studi sui controlli post-immissione in commercio:*

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

**▼B**16) *Uso off-label:*

l'uso di un medicinale veterinario, che non é 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.

17) *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, escludendo:

- la fornitura, da parte di un fabbricante, di medicinali veterinari che lui stesso ha fabbricato,
- le forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di persone all'uopo autorizzate a norma dell'articolo 66.

**▼M1**17 bis) *Rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:*

la persona, comunemente nota come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato.

18) *Agenzia:*

l'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 <sup>(1)</sup>.

19) *Rischi connessi all'utilizzazione del medicinale:*

- ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale per la salute animale o umana;
- ogni rischio di effetti indesiderati sull'ambiente.

20) *Rapporto rischi/benefici:*

una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale veterinario in relazione al rischio definito in precedenza.

21) *Prescrizione veterinaria:*

ogni prescrizione di medicinali veterinari rilasciata da un professionista a ciò abilitato conformemente alla normativa nazionale vigente.

22) *Denominazione del medicinale veterinario:*

la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con una denominazione comune, ovvero una denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

23) *Denominazione comune:*

la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero, in mancanza di essa, la denominazione comune usuale.

24) *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.

25) *Confezionamento primario:*

il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale.

26) *Confezionamento esterno:*

l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario.

<sup>(1)</sup> GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

**▼M1**27) *Etichettatura:*

informazioni sul confezionamento primario o esterno.

28) *Foglietto illustrativo:*

il foglietto che reca informazioni destinate all'utilizzatore e che accompagna il medicinale.

**▼B**

## TITOLO II

## CAMPO DI APPLICAZIONE

**▼M1***Articolo 2*

1. La presente direttiva si applica ai medicinali veterinari, incluse le premiscele per alimenti medicamentosi, destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri e preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale.

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 comunitarie, si applicano le disposizioni della presente direttiva.

3. Nonostante il paragrafo 1, la presente direttiva si applica anche alle sostanze attive usate come materie prime secondo quanto stabilito agli articoli 50, 50 bis, 51 e 80 ed in aggiunta a talune sostanze che possono venire impiegate come medicinali veterinari aventi proprietà anabolizzanti, antinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali o psicotrope di cui all'articolo 68.

*Articolo 3*

1. La presente direttiva non si applica:

- a) agli alimenti medicamentosi come definiti dalla direttiva 90/167/CEE del Consiglio, del 26 marzo 1990, che stabilisce le condizioni di preparazione, immissione nel mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità <sup>(1)</sup>;
- b) ai medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati, prodotti con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un animale o da animali provenienti da un allevamento ed impiegati per trattare tale animale o gli animali di tale allevamento, nella stessa località;
- c) ai medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;
- d) agli additivi previsti dalla direttiva 70/524/CEE del Consiglio, del 23 novembre 1970, relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali <sup>(2)</sup>, incorporati negli alimenti per gli animali e negli alimenti complementari per gli animali ai sensi di detta direttiva; e
- e) fatto salvo l'articolo 95, ai medicinali per uso veterinario destinati alle prove di ricerca e sviluppo.

Tuttavia, gli alimenti medicamentosi di cui alla lettera a) possono essere preparati solo utilizzando premiscele autorizzate ai sensi della presente direttiva.

<sup>(1)</sup> GU L 92 del 7.4.1990, pag. 42.

<sup>(2)</sup> GU L 270 del 14.12.1970, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dal regolamento (CE) n. 1756/2002 (GU L 265 del 3.10.2002, pag. 1).

**▼ M1**

2. Fatte salve le disposizioni relative alla detenzione, alla prescrizione, alla fornitura e alla somministrazione dei medicinali veterinari, la presente direttiva non si applica:

- a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione veterinaria destinata ad un determinato animale o a un ristretto gruppo di animali, comunemente nota come formula magistrale;
- b) ai medicinali preparati in farmacia in base alle prescrizioni di una farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale, comunemente nota come formula officinale.

**▼ B***Articolo 4*

1. Gli Stati membri possono prevedere che la presente direttiva non si applichi ai medicinali veterinari ad azione immunologica non inattivati fabbricati con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un animale o da animali provenienti da uno stesso allevamento ed impiegati per trattare tale animale o tale allevamento, nella stessa località.

**▼ M1**

2. Per i medicinali veterinari destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci d'acquario, gli uccelli domestici, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i piccoli roditori, i furetti e i conigli di compagnia, gli Stati membri possono ammettere nei rispettivi territori talune esenzioni agli articoli da 5 a 8, purché detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e vengano presi tutti i provvedimenti possibili per evitare l'uso non autorizzato di tali medicinali per altri animali.

**▼ B**

## TITOLO III

**IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## CAPO I

**Autorizzazione all'immissione in commercio****▼ M1***Articolo 5*

1. Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'autorità competente di detto Stato membro a norma della presente direttiva oppure a norma del regolamento (CE) n. 726/2004.

Quando per un medicinale veterinario è stata rilasciata una autorizzazione iniziale ai sensi del primo comma, ogni ulteriore specie, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, presentazione, nonché variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni in questione sono considerate come facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 13, paragrafo 1.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dalla sua responsabilità legale.

▼ M1*Articolo 6*

1. Un medicinale veterinario non può essere oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio per la somministrazione ad una o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti, a meno che le sostanze farmacologicamente attive ivi contenute figurino negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90.
2. Qualora una modificazione degli allegati del regolamento (CEE) n. 2377/90 lo permetta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o eventualmente le autorità competenti avviano tutti i provvedimenti necessari 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 paragrafo 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 particolari della famiglia degli equidi che, a norma della decisione 93/623/CEE della Commissione, del 20 ottobre 1993, che istituisce il documento di identificazione (passaporto) che scorta gli equidi registrati <sup>(1)</sup> e della decisione 2000/68/CE della Commissione, del 22 dicembre 1999, recante modifica della decisione 93/623/CEE e concernente l'identificazione degli equidi da allevamento e da reddito <sup>(2)</sup>, siano stati dichiarati non idonei alla macellazione per il consumo umano. Tali medicinali veterinari non contengono sostanze attive che figurino nell'allegato IV del regolamento (CEE) n. 2377/90 né sono destinati ad 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.

▼ B*Articolo 7*

Quando la situazione sanitaria lo richiede, uno Stato membro può autorizzare l'immissione in commercio o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari autorizzati in un altro Stato membro conformemente alla presente direttiva.

▼ M1*Articolo 8*

In caso di epizootie gravi, gli Stati membri possono temporaneamente permettere l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica senza autorizzazione all'immissione in commercio, in assenza di medicinali appropriati e dopo aver informato la Commissione delle condizioni d'impiego particolareggiate.

La Commissione può avvalersi delle facoltà di cui al primo comma quando questa sia espressamente prevista da disposizioni comunitarie relative a talune epizootie gravi.

Qualora un animale sia oggetto d'importazione o esportazione da o verso un paese terzo, e sottoposto a specifiche disposizioni sanitarie obbligatorie, uno Stato membro può consentire che per esso si utilizzi un medicinale veterinario ad azione immunologica privo di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro stesso, ma autorizzato a norma della legislazione del paese terzo interessato. Gli Stati membri adottano tutte le misure appropriate in materia di controllo dell'importazione e dell'uso di tale medicinale ad azione immunologica.

<sup>(1)</sup> GU L 298 del 3.12.1993, pag. 45. Decisione modificata dalla decisione 2000/68/CE della Commissione (GU L 23 del 28.1.2000, pag. 72).

<sup>(2)</sup> GU L 23 del 28.1.2000, pag. 72.

**▼B***Articolo 9*

Nessun medicinale veterinario può essere somministrato agli animali se non è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio, salvo che si tratti delle prove di medicinali veterinari di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), accettate dalle competenti autorità nazionali, previa notificazione o autorizzazione conformemente alla normativa nazionale vigente.

**▼M1***Articolo 10*

1. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per garantire che, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per curare una determinata affezione di specie non destinate alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile possa, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità ed in particolare al fine di evitare all'animale sofferenze inaccettabili, trattare l'animale interessato:

- a) con un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato a norma della presente direttiva o del regolamento (CE) n. 726/2004 per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie; oppure
- b) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera a):
  - i) con un medicinale autorizzato per l'uso umano nello Stato membro interessato a norma della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio o del regolamento (CE) n. 726/2004, oppure
  - ii) con un medicinale veterinario, conformemente a misure nazionali specifiche, autorizzato in un altro Stato membro a norma della presente direttiva per l'uso sulla stessa specie, o su altre specie per l'affezione in questione, o per un'altra affezione, oppure
- c) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera b), ed entro i limiti imposti dalla normativa dello Stato membro interessato, con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da una persona autorizzata a tal fine ai sensi della legislazione nazionale, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o autorizzare un'altra persona a procedere in tal senso sotto la responsabilità del veterinario stesso.

2. In deroga all'articolo 11, le disposizioni del paragrafo 1 del presente articolo 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 a norma delle decisioni della Commissione 93/623/CEE e 2000/68/CE.

**▼M5**

3. In deroga all'articolo 11 la Commissione definisce un elenco di sostanze indispensabili per trattare gli equidi e per le quali il tempo d'attesa è di almeno sei mesi secondo il sistema di controllo previsto dalle decisioni 93/623/CEE e 2000/68/CE.

Tale misura intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼M1***Articolo 11*

1. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per assicurare che, qualora non esistano medicinali veterinari autorizzati in uno Stato membro per curare una determinata affezione di specie destinate alla produ-

**▼ M1**

zione di alimenti, il veterinario responsabile possa, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità ed in particolare al fine di evitare all'animale sofferenze inaccettabili, trattare l'animale interessato in un allevamento specifico:

- a) con un medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro interessato a norma della presente direttiva o del regolamento (CE) n. 726/2004 per l'uso su un'altra specie animale o un'altra affezione sulla stessa specie; oppure
- b) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera a):
  - i) con un medicinale autorizzato per l'uso umano nello Stato membro interessato a norma della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004; oppure
  - ii) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro a norma della presente direttiva per l'uso sulla stessa specie, o su un'altra specie destinata alla produzione di alimenti per l'affezione in questione o per un'altra affezione; oppure
- c) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera b), ed entro i limiti imposti dalla normativa dello Stato membro interessato, con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da una persona autorizzata a tal fine ai sensi della legislazione nazionale, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

Il veterinario può somministrare il medicinale personalmente o autorizzare un'altra persona a procedere in tal senso sotto la responsabilità del veterinario stesso.

2. Il paragrafo 1 si applica a condizione che le sostanze farmacologicamente attive del medicinale figurino negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90, e che il veterinario specifichi un appropriato tempo d'attesa.

Salvo il caso in cui il medicinale impiegato indichi un tempo d'attesa per le specie interessate, i tempi d'attesa specificati non sono inferiori a quanto segue:

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

**▼ M5**

La Commissione può tuttavia modificare tali tempi di attesa specifici. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼ M1**

3. Nel caso di un medicinale omeopatico veterinario, relativamente al quale i principi attivi sono inclusi nell'allegato II del regolamento (CEE) n. 2377/90, il tempo d'attesa di cui al paragrafo 2, secondo comma, è ridotto a zero.

4. Il veterinario, qualora applichi le disposizioni dei paragrafi 1 e 2 del presente articolo, annota in modo appropriato la data dell'esame degli animali, l'identificazione del proprietario, il numero di animali trattati, la diagnosi, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e i tempi di attesa raccomandati. Egli tiene questa documentazione a disposizione delle autorità competenti, a fini d'ispezione, per almeno cinque anni.

5. Salvo altrimenti disposto dalla presente direttiva, gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per l'importazione, la distribuzione, la vendita e l'informazione relative ai medicinali di cui hanno autorizzato

▼ M1

la somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti, ai sensi del paragrafo 1, lettera b), punto ii).

*Articolo 12*

1. Salvo che non ricorra il caso della procedura istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004, la domanda di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario è presentata alle competenti autorità dello Stato membro interessato.

Se il medicinale veterinario è destinato a una o più specie destinate alla produzione di alimenti, e le sostanze farmacologicamente attive ivi contenute non sono ancora state incluse, per le specie considerate, negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere richiesta solo previa presentazione di una domanda valida per la determinazione dei limiti massimi di residui secondo le disposizioni di tale regolamento. L'intervallo tra la domanda valida per la determinazione dei limiti massimi di residui e la domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio è pari ad almeno sei mesi.

Tuttavia, nel caso dei medicinali veterinari di cui all'articolo 6, paragrafo 3, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere richiesta senza una domanda valida a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90. È presentata tutta la documentazione scientifica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario, come previsto al paragrafo 3.

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

3. La domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio comprende tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario. Il fascicolo è presentato ai sensi dell'allegato I e contiene, in particolare, le seguenti informazioni:

- a) nome o denominazione sociale e domicilio o 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) denominazione del medicinale veterinario;
- c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario, compresa la sua denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata dall'OMS, se esiste una DCI, o la sua denominazione chimica;
- d) descrizione del metodo di fabbricazione;
- e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali negativi;
- f) posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e data di scadenza per l'utilizzazione;
- g) motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale veterinario, per la sua somministrazione ad animali e per l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad una indicazione dei rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe presentare per l'ambiente e per la salute dell'uomo e degli animali e per le piante;
- h) indicazione del tempo d'attesa per i medicinali destinati alle specie destinate alla produzione di alimenti;
- i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

▼ **M1**

- j) risultati:
- delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche),
  - delle prove di innocuità e di studio dei residui,
  - delle sperimentazioni precliniche e cliniche,
  - delle 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, a norma dell'articolo 14, un modello del confezionamento primario e del confezionamento esterno del medicinale veterinario e il foglietto illustrativo, a norma degli articoli da 58 a 61;
- m) un documento da cui risulti che nel suo paese il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;
- n) copia di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio ottenute in un altro Stato membro o in un paese terzo per il medicinale veterinario di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda di autorizzazione presentata a norma della presente direttiva, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 14 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità dell'articolo 25, copia del foglietto illustrativo proposto, nonché i particolari delle decisioni di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità che in un paese terzo, con relativa motivazione. Queste informazioni sono aggiornate regolarmente;
- o) certificazione che il richiedente dispone di un responsabile qualificato per la farmacovigilanza e delle infrastrutture necessarie per notificare eventuali effetti collaterali negativi 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 le disposizioni di tale regolamento.

Insieme ai documenti e alle informazioni sui risultati delle prove di cui al primo comma, lettera j), sono presentati i riassunti dettagliati e critici compilati secondo le disposizioni dell'articolo 15.

### *Articolo 13*

1. In deroga all'articolo 12, paragrafo 3, primo comma, lettera j), 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 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 uno Stato membro o nella Comunità.

Un medicinale veterinario generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non è immesso in commercio finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Il primo comma si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda

▼ M1

relativa al medicinale generico. In tal caso il richiedente indica nella domanda lo Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato. Su richiesta dell'autorità competente dello Stato membro in cui la domanda è stata presentata, l'autorità competente dell'altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e se necessario ad altri documenti pertinenti.

▼ M5

Tuttavia, per i medicinali veterinari destinati ai pesci e alle api o ad altre specie determinate dalla Commissione, il periodo decennale di cui al secondo comma è esteso a tredici anni.

Tale misura intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

▼ M1

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

- a) «medicinale di riferimento», un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 5, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 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, nonché 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 come la stessa sostanza attiva, se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o all'efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate.

3. Se il medicinale veterinario non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2, 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, sono forniti i risultati delle prove di innocuità e di studio dei residui e delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

4. 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, devono essere forniti 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 le relative linee direttrici dettagliate. I risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non sono forniti.

5. Per i medicinali veterinari destinati ad una o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti e che contengono una sostanza attiva nuova non autorizzata nella Comunità al 30 aprile 2004, il periodo decennale di cui al paragrafo 1, secondo comma 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.

**▼M1**

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.

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 preso l'iniziativa di determinare i limiti massimi di residui per le specie oggetto dell'autorizzazione.

6. L'esecuzione degli studi, delle prove e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei paragrafi da 1 a 5 ed i conseguenti adempimenti pratici non sono considerati contrari alla normativa relativa ai brevetti o ai certificati supplementari di protezione per i medicinali.

*Articolo 13 bis*

1. In deroga all'articolo 12, paragrafo 3, primo comma, lettera j), e 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 prove precliniche o sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale veterinario sono state di 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 tal caso, il richiedente fornisce l'appropriata letteratura scientifica.

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 in modo appropriato 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 di alimenti e presenti per lo stesso medicinale, al fine di ottenere un'autorizzazione per un'altra specie destinata alla produzione di 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.

*Articolo 13 ter*

Nel caso di medicinali veterinari contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali veterinari autorizzati, ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, sono forniti ai sensi delle disposizioni di cui all'articolo 12, paragrafo 3, primo comma, lettera j) i risultati delle prove d'innocuità, degli studi dei residui e, se del caso, delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione, ma non è necessario fornire documentazione scientifica relativa a ogni singola sostanza attiva.

*Articolo 13 quater*

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione può consentire che venga fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, d'innocuità, di studio dei residui, nonché preclinica e clinica figurante nel fascicolo del medicinale veterinario per l'esame di una domanda successiva relativa ad un medicinale veterinario con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

*Articolo 13 quinquies*

In deroga all'articolo 12, paragrafo 3, primo comma, lettera j), in circostanze eccezionali concernenti medicinali veterinari ad azione immuno-

**▼M1**

logica, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati di talune sperimentazioni sul campo sulla specie cui i medicinali sono destinati, se tali sperimentazioni non possono essere eseguite per ragioni debitamente giustificate, in particolare a causa di altre disposizioni comunitarie.

*Articolo 14*

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto contiene, nell'ordine indicato in appresso, le seguenti informazioni:

- 1) denominazione del medicinale veterinario seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;
- 2) 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 la denominazione comune usuale o la descrizione chimica;
- 3) forma farmaceutica;
- 4) informazioni cliniche:
  - 4.1. specie cui è destinato il farmaco;
  - 4.2. indicazioni per l'utilizzazione, precisando le specie cui è destinato il farmaco;
  - 4.3. controindicazioni;
  - 4.4. avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;
  - 4.5. precauzioni speciali da prendere per l'impiego, comprese le precauzioni speciali che la persona che somministra il medicinale agli animali deve prendere;
  - 4.6. effetti collaterali negativi (frequenza e gravità);
  - 4.7. impiego nel corso della gravidanza, dell'allattamento o dell'ovodeposizione;
  - 4.8. interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;
  - 4.9. posologia e via di somministrazione;
  - 4.10. sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza e antidoti) (se necessario);
  - 4.11. tempi d'attesa per i diversi alimenti, anche qualora il tempo d'attesa sia nullo.
- 5) proprietà farmacologiche:
  - 5.1. proprietà farmacodinamiche,
  - 5.2. proprietà farmacocinetiche;
- 6) informazioni farmaceutiche:
  - 6.1. elenco degli eccipienti,
  - 6.2. incompatibilità principali,
  - 6.3. data di scadenza per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario è stato aperto per la prima volta,
  - 6.4. precauzioni speciali da prendere per la conservazione,
  - 6.5. natura e composizione del confezionamento primario,
  - 6.6. eventuali precauzioni speciali da prendere (laddove opportuno), per eliminare il medicinale veterinario inutilizzato o materiali di rifiuto prodotti dall'utilizzazione del medicinale;
- 7) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼M1**

- 8) numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 9) data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione;
- 10) data della revisione del testo.

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 a indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

*Articolo 15*

1. Il richiedente provvede affinché, prima di essere presentati alle autorità competenti, i riassunti dettagliati e critici di cui all'articolo 12, paragrafo 3, secondo comma, siano redatti e firmati da persone in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, esposte in un breve curriculum vitae.
2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche o professionali di cui al paragrafo 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 13 bis, paragrafo 1, secondo le condizioni di cui all'allegato I.
3. Un breve curriculum vitae delle persone di cui al paragrafo 1 figura in allegato ai riassunti dettagliati e critici.

**▼B**

## CAPO 2

**Disposizioni speciali relative ai medicinali veterinari omeopatici****▼M1***Articolo 16*

1. Gli Stati membri provvedono a che i medicinali veterinari omeopatici fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità siano registrati od autorizzati a norma degli articoli 17, 18 e 19, ad eccezione di quelli oggetto di una registrazione o autorizzazione rilasciata conformemente alla normativa nazionale fino al 31 dicembre 1993. Gli articoli 32 e 33, paragrafi da 1 a 3 si applicano nel caso dei medicinali omeopatici registrati a norma dell'articolo 17.
2. Gli Stati membri istituiscono una procedura semplificata di registrazione per i medicinali omeopatici veterinari di cui all'articolo 17.
3. In deroga all'articolo 10, i medicinali omeopatici veterinari possono essere somministrati agli animali non destinati alla produzione di alimenti sotto la responsabilità di un veterinario.
4. In deroga all'articolo 11, paragrafi 1 e 2, gli Stati membri consentono la somministrazione di medicinali omeopatici veterinari alle specie destinate alla produzione di alimenti le cui sostanze attive figurano nell'allegato II del regolamento (CEE) n. 2377/90, sotto la responsabilità di un veterinario. Gli Stati membri prendono i provvedimenti appropriati per controllare l'uso di medicinali omeopatici veterinari registrati o autorizzati in un altro Stato membro a norma della presente direttiva per l'uso sulla stessa specie.

**▼B***Articolo 17***▼M1**

1. 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 di alimenti, sono soggetti ad una speciale procedura di registrazione

**▼ M1**

semplificata soltanto i medicinali omeopatici veterinari che soddisfano tutte le condizioni seguenti:

- a) via di somministrazione descritta dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri;
- 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.

**▼ M5**

Se nuove conoscenze scientifiche lo giustificano, la Commissione può adattare le disposizioni del primo comma, lettere b) e c). Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼ M1**

Gli Stati membri determinano, all'atto della registrazione, la modalità di dispensazione del medicinale.

**▼ B**

2. Alla procedura specifica semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici veterinari di cui al paragrafo 1, eccezion fatta per la prova dell'effetto terapeutico, si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti dal capo 3, ad esclusione dell'articolo 25.

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

**▼ B**

#### *Articolo 18*

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

- denominazione scientifica o altra denominazione figurante in una farmacopea dei materiali di partenza omeopatici, con menzione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare,
- fascicolo che descriva le modalità d'ottenimento e controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno,

**▼ M1**

— documentazione di produzione e controllo per ciascuna forma farmaceutica e descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione,

**▼ B**

- autorizzazione a fabbricare i medicinali in oggetto,
- copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri,

**▼ M1**

— uno o più modelli del confezionamento esterno e del confezionamento primario dei medicinali da registrare,

**▼ B**

— dati concernenti la stabilità del medicinale,

**▼M1**

— tempo d'attesa proposto, unitamente a tutti i dati esplicativi necessari.

*Articolo 19*

1. I medicinali omeopatici veterinari non contemplati all'articolo 17, paragrafo 1, sono autorizzati a norma degli articoli 12, 13 bis, 13 ter, 13 quater, 13 quinquies e 14.

2. Uno Stato membro può introdurre o mantenere in vigore nel proprio territorio regole speciali per le prove d'innocuità, e le sperimentazioni precliniche e cliniche dei medicinali veterinari omeopatici non contemplati all'articolo 17, paragrafo 1, previsti per la somministrazione agli animali di compagnia e alle specie esotiche non destinate alla produzione di alimenti, secondo i principi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata in tale Stato membro. In questo caso lo Stato membro notifica alla Commissione le regole speciali vigenti.

**▼B***Articolo 20*

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

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

## CAPO 3

**Procedure relative all'autorizzazione all'immissione in commercio****▼M1***Articolo 21*

1. Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti necessari affinché il procedimento per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario si concluda entro 210 giorni al massimo dalla presentazione di una domanda valida.

Le domande di rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale veterinario in due o più Stati membri, sono presentate a norma degli articoli da 31 a 43.

2. Qualora uno Stato membro rilevi che un'altra domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per uno stesso medicinale veterinario è all'esame in un altro Stato membro, lo Stato membro interessato rifiuta di eseguire la valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli da 31 a 43.

*Articolo 22*

Quando uno Stato membro è informato, a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera n), che un altro Stato membro ha autorizzato un medicinale veterinario oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro interessato, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli articoli da 31 a 43.

*Articolo 23*

Per esaminare la domanda presentata a norma degli articoli da 12 a 13 quinquies, l'autorità competente di uno Stato membro procede come segue:

- 1) verifica che la documentazione presentata a sostegno della domanda sia conforme agli articoli da 12 a 13 quinquies ed esamina se sussistano le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼M1**

- 2) può sottoporre il medicinale veterinario, le sue materie prime e se necessario i prodotti intermedi od altri componenti al controllo di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro, per assicurare che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, primo comma, lettera i), siano soddisfacenti;
- 3) consultando un laboratorio nazionale o comunitario di riferimento, può analogamente accertarsi che il metodo analitico di rilevazione dei residui proposto dal richiedente a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera j, secondo trattino, sia soddisfacente;
- 4) può, se del caso, esigere che il richiedente fornisca ulteriori informazioni per quanto riguarda gli elementi di cui agli articoli 12, 13 bis, 13 ter, 13 quater e 13 quinquies. Quando l'autorità competente si avvale di questa facoltà, i termini di cui all'articolo 21 sono sospesi finché non sono stati forniti i dati complementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per presentare spiegazioni orali o scritte.

**▼B***Articolo 24*

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni ai seguenti fini:

- a) che le autorità competenti si accertino che i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite a norma dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), o di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nel fascicolo, conformemente all'articolo 12, paragrafo 3, lettera i);
- b) che le autorità competenti possano autorizzare i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi, in casi comprovati, a far eseguire da terzi talune fasi della fabbricazione e alcuni dei controlli di cui alla lettera a); in tal caso le verifiche delle autorità competenti si effettuano anche in tali stabilimenti.

**▼M1***Articolo 25*

1. Nel rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio l'autorità competente informa il titolare del riassunto delle caratteristiche del prodotto da essa approvato.

2. L'autorità competente prende tutti i provvedimenti necessari affinché le informazioni relative al medicinale veterinario, in particolare all'etichettatura e al foglietto illustrativo, siano conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente.

3. L'autorità competente rende pubblicamente accessibile senza indugio l'autorizzazione all'immissione in commercio insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni medicinale veterinario che ha autorizzato.

4. L'autorità competente redige una relazione di valutazione e formula osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, di 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.

L'autorità competente rende pubblicamente accessibile senza indugio la relazione di valutazione con la motivazione del suo parere, previa cancellazione di tutte le informazioni commerciali a carattere riservato.

**▼B***Articolo 26***▼M1**

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere accompagnata dall'obbligo per il suo titolare di riportare sul confezionamento primario e/o sul confezionamento esterno e sul foglietto illustrativo, ove quest'ultimo sia previsto, altre menzioni fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese le precauzioni particolari d'impiego e altre avvertenze risultanti dalle sperimentazioni cliniche e farmacologiche di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), e agli articoli da 13 a 13 quinquies, o che, dopo l'immissione in commercio, risultino dall'esperienza fatta durante l'impiego del medicinale veterinario.

3. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente, istituisca meccanismi specifici, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale veterinario, la notifica alle autorità competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'utilizzazione del medicinale e le misure da adottare. Tale autorizzazione può essere rilasciata solo per ragioni obiettive e verificabili. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni.

**▼B***Articolo 27*

1. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettere d) e i), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati.

Tali modificazioni devono essere approvate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato.

**▼M1**

2. L'autorità competente può esigere che il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisca sostanze nella quantità sufficiente per eseguire i controlli atti a rilevare la presenza di residui dei medicinali veterinari interessati.

A richiesta dell'autorità competente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio 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 riferimento, designato a norma della direttiva 96/23/CE del Consiglio, del 29 aprile 1996, concernente le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti <sup>(1)</sup>.

3. Il titolare dell'autorizzazione informa immediatamente l'autorità competente circa ogni nuovo dato che possa implicare modificazioni delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 12, paragrafo 3, agli articoli 13, 13 bis, 13 ter e 14 o all'allegato I.

In particolare, egli comunica immediatamente all'autorità competente i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale veterinario è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale veterinario interessato.

Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'autorità competente può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

<sup>(1)</sup> GU L 125 del 23.5.1996, pag. 10. Direttiva modificata dal regolamento (CE) n. 806/2003 (GU L 122 del 16.5.2003, pag. 1).

**▼ M1**

5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa immediatamente le autorità competenti, onde ottenerne l'autorizzazione, in merito a qualsiasi modificazione che intenda apportare alle informazioni o ai documenti di cui agli articoli da 12 a 13 quinquies.

*Articolo 27 bis*

Ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare della medesima informa l'autorità competente dello Stato membro che l'ha rilasciata riguardo alla data di effettiva commercializzazione del medicinale veterinario in tale Stato membro, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

Il titolare comunica inoltre all'autorità competente la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale nello Stato membro. Detta comunicazione, tranne in circostanze eccezionali, è effettuata non meno di due mesi prima dell'interruzione della commercializzazione del prodotto.

Su richiesta dell'autorità competente, segnatamente nell'ambito della farmacovigilanza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce a tale autorità competente tutti i dati relativi al volume delle vendite del medicinale veterinario e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

**▼ M4***Articolo 27 ter*

La Commissione adotta i provvedimenti opportuni per esaminare le modifiche dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma della presente direttiva.

La Commissione adotta questi provvedimenti sotto forma di regolamento di esecuzione. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼ M1***Articolo 28*

1. Salvo il disposto dei paragrafi 4 e 5, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha una validità di cinque anni.

2. L'autorizzazione può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio.

A tal fine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta, almeno sei mesi prima della scadenza della validità dell'autorizzazione, ai sensi del paragrafo 1, un elenco consolidato di tutti i documenti presentati sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensivo di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'autorizzazione dell'immissione in commercio. L'autorità competente può imporre in qualsiasi momento al richiedente di presentare i documenti figuranti nell'elenco.

3. Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo qualora l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.

4. Qualunque autorizzazione non seguita dall'effettiva commercializzazione del medicinale veterinario autorizzato nello Stato membro che l'ha rilasciata entro i tre anni successivi al rilascio decade.

5. Se un medicinale veterinario autorizzato, in precedenza immesso in commercio nello Stato membro dell'autorizzazione, non è più effetti-

**▼M1**

vamente commercializzato per tre anni consecutivi, l'autorizzazione per esso rilasciata decade.

6. L'autorità competente può, in circostanze eccezionali e per motivi di salute umana o animale, accordare esenzioni ai paragrafi 4 e 5. Tali esenzioni sono debitamente giustificate.

**▼B***Articolo 29*

L'autorizzazione fa salva la responsabilità di diritto comune del fabbricante e, se del caso, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼M1***Articolo 30*

L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando il fascicolo presentato alle autorità competenti non è conforme agli articoli da 12 a 13 quinquies e all'articolo 15.

L'autorizzazione è altresì rifiutata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, paragrafo 1, risulti una delle circostanze seguenti:

- a) il rapporto rischio/beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenendo conto segnatamente 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 terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento è insufficientemente documentato dal richiedente;
- 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 o il foglietto illustrativo proposti dal richiedente non sono conformi alla presente direttiva;
- f) il medicinale veterinario è offerto in vendita per un impiego vietato da altre norme comunitarie.

Tuttavia, quando una disciplina comunitaria è ancora in corso d'adozione, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali.

Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

## CAPO 4

**Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata***Articolo 31*

1. È istituito un gruppo di coordinamento 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 presente capo. L'agenzia svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

2. Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante di ciascuno Stato membro nominato per un periodo di tre anni rinnovabile.

**▼M1**

I membri del gruppo di coordinamento possono farsi accompagnare da esperti.

3. Il gruppo di coordinamento adotta il proprio regolamento interno, che entra in vigore previo parere favorevole della Commissione. Tale regolamento interno è reso pubblico.

*Articolo 32*

1. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati membri 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 da 12 a 14. Nei documenti allegati vi è un elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.

Il richiedente chiede ad uno degli Stati membri di agire come Stato membro di riferimento e di preparare una relazione di valutazione sul medicinale veterinario a norma dei paragrafi 2 o 3.

Eventualmente la relazione di valutazione contiene un'analisi ai fini dell'articolo 13, paragrafo 5, o dell'articolo 13 bis, paragrafo 3.

2. Se al momento della domanda il medicinale veterinario ha già ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri interessati riconoscono l'autorizzazione rilasciata dallo Stato membro di riferimento. A tal fine, il titolare dell'autorizzazione chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una relazione di valutazione del medicinale veterinario oppure, se necessario, di aggiornare un'eventuale relazione di valutazione esistente. Lo Stato membro di riferimento elabora la relazione di valutazione, ovvero la aggiorna, entro 90 giorni dalla ricezione di una domanda valida. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

3. Se il medicinale veterinario non ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda, il richiedente chiede allo Stato membro di riferimento di preparare un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo. Lo Stato membro di riferimento elabora tali progetti di documenti entro 120 giorni dalla ricezione di una domanda valida e li trasmette agli Stati membri interessati e al richiedente.

4. Entro i 90 giorni successivi alla ricezione dei documenti di cui ai paragrafi 2 e 3, gli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione e il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano lo Stato membro di riferimento. Quest'ultimo constata il consenso di tutte le parti, chiude il procedimento e ne informa il richiedente.

5. Ogni Stato membro in cui è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adotta una decisione conforme alla relazione di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati, entro 30 giorni dalla constatazione del consenso generale.

*Articolo 33*

1. Lo Stato membro che non possa approvare, entro il termine di cui all'articolo 32, paragrafo 4, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri inte-

▼ M1

ressati e al richiedente. Gli elementi di dissenso sono immediatamente comunicati al gruppo di coordinamento.

Qualora uno Stato membro al quale è stata presentata una domanda invochi i motivi di cui all'articolo 71, paragrafo 1, cessa di essere considerato come uno Stato membro interessato ai fini del presente capo.

2. La Commissione adotta linee direttrici che definiscono il rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente.

3. Nel gruppo di coordinamento tutti gli Stati membri di cui al paragrafo 1 si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione al gruppo di coordinamento degli elementi di dissenso gli Stati membri raggiungono un accordo, lo Stato membro di riferimento contesta il consenso, chiude il procedimento e ne informa il richiedente. Si applica l'articolo 32, paragrafo 5.

4. Se, entro il termine di 60 giorni, gli Stati membri non raggiungono un accordo, ne informano senza indugio l'agenzia, al fine di applicare la procedura di cui agli articoli 36, 37 e 38. È fornita all'agenzia una descrizione dettagliata delle questioni su cui non si è raggiunto l'accordo e delle ragioni del dissenso. Una copia è inviata al richiedente.

5. Il richiedente, non appena informato del deferimento della questione all'agenzia, le trasmette immediatamente copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 32, paragrafo 1, primo comma.

6. Nel caso previsto dal paragrafo 4 gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale veterinario senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 36. In tal caso il rilascio dell'autorizzazione non pregiudica l'esito della procedura.

#### *Articolo 34*

1. Quando uno stesso medicinale veterinario è stato oggetto di due o più domande di autorizzazione all'immissione in commercio, presentate a norma degli articoli da 12 a 14, e gli Stati membri hanno adottato decisioni divergenti in merito all'autorizzazione di detto medicinale, alla sospensione o alla revoca della stessa, uno Stato membro o la Commissione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato per i medicinali veterinari (in seguito denominato il «comitato»), affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 36, 37 e 38.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione dei medicinali veterinari autorizzati nella Comunità, e di rafforzare l'efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 10 e 11, entro 30 aprile 2005 gli Stati membri trasmettono al gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali per i quali dovrebbe essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto.

Tenendo conto delle proposte presentate dagli Stati membri, il gruppo di coordinamento approva un elenco dei medicinali e lo trasmette alla Commissione.

I medicinali che figurano in tale elenco sono soggetti alle disposizioni del paragrafo 1, secondo il calendario stabilito in collegamento con l'agenzia.

La Commissione, in collegamento con l'agenzia e sentite le parti interessate, conviene l'elenco definitivo e il calendario.

▼ M1*Articolo 35*

1. In casi particolari che coinvolgono gli interessi della Comunità, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio adiscono il comitato affinché si applichi la procedura prevista dagli articoli 36, 37 e 38 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modificazione delle condizioni di autorizzazione che appare necessaria per tener conto in particolare delle informazioni raccolte a norma del titolo VII.

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta al comitato e ne informano il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli Stati membri e il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione.

2. Se il comitato è adito in ordine ad una serie di medicinali o ad una classe terapeutica, l'agenzia può limitare la procedura a determinate parti specifiche dell'autorizzazione.

In tal caso l'articolo 39 si applica a detti medicinali soltanto se sono oggetto delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio di cui al presente capo.

*Articolo 36*

1. Nei casi in cui è fatto riferimento alla procedura di cui al presente articolo, il comitato esamina la questione ed emette un parere motivato entro 60 giorni dalla data in cui la questione gli è stata sottoposta.

Tuttavia, nei casi sottoposti al comitato a norma degli articoli 34 e 35, il comitato può prorogare tale termine per un ulteriore periodo fino a 90 giorni, tenendo conto dei pareri dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati.

In caso d'urgenza e su proposta del suo presidente il comitato può fissare un termine più breve.

2. Per esaminare la questione, il comitato designa uno dei propri membri come relatore. Esso può inoltre nominare esperti indipendenti per una consulenza su questioni specifiche. Nella nomina, il comitato definisce i compiti degli esperti e specifica il termine per l'espletamento di tali compiti.

3. Prima di emettere un parere, il comitato dà al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la facoltà di presentare spiegazioni scritte o orali entro un termine che preciserà.

Il parere del comitato è accompagnato dalla bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e dalle bozze di etichettatura e di foglietto illustrativo.

Qualora lo ritenga necessario, il comitato può invitare altre persone a fornirgli informazioni riguardanti la questione all'esame.

Il comitato può sospendere il decorso del termine di cui al paragrafo 1 per consentire al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di preparare le sue spiegazioni.

4. L'agenzia informa immediatamente il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se dal parere del comitato risulta una delle seguenti circostanze:

- la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente o dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 14 dovrebbe essere modificato;

**▼ M1**

- l'autorizzazione dovrebbe essere subordinata a determinate condizioni con riferimento alle condizioni considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale veterinario, inclusa la farmacovigilanza;
- l'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe essere sospesa, modificata o revocata.

Entro 15 giorni dalla ricezione del parere, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può comunicare per iscritto all'agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere. In tal caso egli trasmette all'agenzia una motivazione particolareggiata della sua domanda entro 60 giorni dalla ricezione del parere.

Nei 60 giorni successivi al ricevimento dei motivi della domanda, il comitato riesamina il proprio parere ai sensi delle disposizioni dell'articolo 62, paragrafo 1, quarto comma del regolamento (CE) n. 726/2004. Le motivazioni delle conclusioni del ricorso sono allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5 del presente articolo.

5. Nei 15 giorni successivi alla sua adozione, l'agenzia trasmette il parere definitivo del comitato agli Stati membri, alla Commissione e al richiedente o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, unitamente ad una relazione che illustra la valutazione del medicinale veterinario e la motivazione delle conclusioni raggiunte.

Se il parere è favorevole al rilascio o alla conferma dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ad esso sono allegati i seguenti documenti:

- a) una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto ai sensi dell'articolo 14; se necessario, tale bozza riflette le differenze delle condizioni veterinarie negli Stati membri;
- b) le eventuali condizioni alle quali è subordinata l'autorizzazione ai sensi del paragrafo 4;
- c) l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per l'uso sicuro ed efficace del medicinale veterinario, e
- d) la bozza dell'etichettatura e del foglietto illustrativo.

*Articolo 37*

Entro 15 giorni dal ricevimento del parere, la Commissione prepara un progetto di decisione da adottare riguardo alla domanda, tenendo conto del diritto comunitario.

Qualora il progetto di decisione preveda il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio, sono allegati i documenti di cui all'articolo 36, paragrafo 5, secondo comma.

Se eccezionalmente il progetto di decisione non è conforme al parere dell'agenzia, la Commissione allega anche una spiegazione particolareggiata dei motivi della difformità.

Il progetto di decisione è trasmesso agli Stati membri e al richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼ B***Articolo 38***▼ M1**

1. La Commissione adotta la decisione definitiva sulla domanda secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 3, ed entro 15 giorni dalla conclusione della stessa.

**▼ B**

2. Il regolamento interno del comitato permanente istituito dall'articolo 89, paragrafo 1, viene modificato per tener conto delle competenze conferite dal presente capo.

**▼B**

Le modificazioni prevedono quanto segue:

- tranne nei casi di cui all'articolo 37, terzo comma, il parere del comitato permanente è formulato per iscritto,

**▼M1**

- gli Stati membri dispongono di un periodo di 22 giorni per trasmettere alla Commissione le loro osservazioni scritte sul progetto di decisione. Se tuttavia è necessario adottare una decisione con urgenza, il presidente può fissare un termine più breve in funzione del grado dell'urgenza. Tale termine non può, salvo circostanze eccezionali, essere inferiore a cinque giorni,
- gli Stati membri hanno facoltà di richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal comitato permanente riunito in seduta plenaria.

**▼B**

Qualora la Commissione ritenga che le osservazioni scritte di uno Stato membro sollevino considerevoli nuovi problemi di natura scientifica o tecnica, che nel parere formulato dall'agenzia non sono stati affrontati, il presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all'agenzia affinché sia riesaminata.

La Commissione adotta le disposizioni necessarie per l'applicazione del presente paragrafo secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 2.

**▼M1**

3. La decisione di cui al paragrafo 1 è inviata a tutti gli Stati membri e comunicata a titolo d'informazione al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o al richiedente. Gli Stati membri interessati e lo Stato membro di riferimento rilasciano o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio, ovvero ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione, entro 30 giorni dalla notificazione, facendo riferimento alla decisione stessa. Essi ne informano la Commissione e l'agenzia.

**▼B***Articolo 39*

1. Le domande di modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, presentate dal titolare della medesima, sono sottoposte a tutti gli Stati membri che hanno precedentemente autorizzato il medicinale veterinario in oggetto.

**▼M4**

\_\_\_\_\_

**▼M5**

La Commissione adotta tali provvedimenti sotto forma di regolamento di esecuzione. Tale misura, intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B**

2. In caso di arbitrato sottoposto alla Commissione, le procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38 si applicano, per analogia, alle modificazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

*Articolo 40*

1. Se uno Stato membro ritiene necessario, per la tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, modificare le condizioni di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, esso ne informa immediatamente l'Agenzia, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38.

**▼B**

2. Salvo il disposto dell'articolo 35, 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, uno Stato membro può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale veterinario interessato nel suo territorio. Esso informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo, dei motivi che lo hanno indotto a prendere tale decisione.

*Articolo 41*

Gli articoli 38 e 39 si applicano, per analogia, ai medicinali veterinari autorizzati dagli Stati membri a seguito del parere del comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità dell'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

*Articolo 42*

1. L'Agenzia pubblica una relazione annuale sull'applicazione delle procedure stabilite nel presente capo e trasmette tale relazione, a titolo informativo, al Parlamento europeo e al Consiglio.

**▼M1**

2. Almeno ogni dieci anni, la Commissione pubblica una relazione sull'esperienza acquisita in relazione alle procedure di cui al presente capo e propone le modificazioni eventualmente necessarie per migliorare tali procedure. La Commissione presenta tale relazione al Parlamento europeo e al Consiglio.

*Articolo 43*

L'articolo 33, paragrafi 4, 5 e 6 e gli articoli da 34 a 38 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17.

Gli articoli da 32 a 38 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

**▼B**

## TITOLO IV

## FABBRICAZIONE ED IMPORTAZIONE

*Articolo 44*

1. Gli Stati membri prendono tutte le misure opportune per garantire che la fabbricazione dei medicinali veterinari sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione alla fabbricazione è prescritta anche nel caso in cui i medicinali veterinari fabbricati siano destinati all'esportazione.

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

Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguite soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni.

3. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per le importazioni in provenienza da paesi terzi in uno Stato membro; pertanto il presente titolo e l'articolo 83 si applicano a tali importazioni nella stessa misura in cui si applicano alla fabbricazione.

Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure per garantire che i medicinali veterinari immessi nel loro territorio in provenienza da un paese terzo e destinati ad un altro Stato membro siano muniti di una copia dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1.

**▼ M1**

4. Gli Stati membri inviano all'agenzia copia dell'autorizzazione alla fabbricazione di cui al paragrafo 1. L'agenzia introduce tali informazioni nella base di dati comunitaria di cui all'articolo 80, paragrafo 6.

**▼ B***Articolo 45*

Per ottenere l'autorizzazione di fabbricazione, il richiedente deve conformarsi almeno alle seguenti condizioni:

- a) specificare i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e/o dei controlli;
- b) disporre, per la fabbricazione o l'importazione delle stesse, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, secondo i requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali e ciò nell'osservanza dell'articolo 24;
- c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 52.

Il richiedente fornisce, nella domanda, le informazioni comprovanti l'osservanza delle condizioni suddette.

*Articolo 46*

1. L'autorità competente dello Stato membro concede l'autorizzazione di fabbricazione soltanto dopo essersi accertata, mediante un'indagine condotta dai suoi agenti, che le informazioni fornite a norma dell'articolo 45 sono esatte.

2. Per garantire l'osservanza delle condizioni di cui all'articolo 45, l'autorizzazione può essere accompagnata da taluni obblighi imposti all'atto della sua concessione o successivamente.

3. L'autorizzazione si applica soltanto ai locali, ai medicinali veterinari e alle forme farmaceutiche indicati nella domanda.

*Articolo 47*

Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la durata del procedimento per il rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione non superi i novanta giorni dalla data del ricevimento della domanda da parte delle autorità competenti.

*Articolo 48*

Qualora il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione chieda di modificare una delle condizioni di cui all'articolo 45, primo comma, lettere a) e b), la durata del procedimento concernente tale domanda non dovrà eccedere i 30 giorni. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

*Articolo 49*

L'autorità competente dello Stato membro può esigere dal richiedente ulteriori dettagli riguardo alle informazioni fornite in applicazione dell'articolo 45 e in merito alla persona qualificata di cui all'articolo 52; allorché le autorità competenti si avvalgono di tale facoltà, i termini previsti agli articoli 47 e 48 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti.

**▼B***Articolo 50*

Il titolare di un'autorizzazione di fabbricazione è tenuto almeno a quanto segue:

- a) disporre del personale in possesso dei requisiti legali dello Stato membro interessato, sia dal punto di vista della fabbricazione sia da quello dei controlli;
- b) vendere i medicinali veterinari autorizzati soltanto in conformità della legislazione degli Stati membri interessati;
- c) comunicare preventivamente alle autorità competenti qualsiasi modifica che egli desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 45; tuttavia, le autorità competenti sono informate senza indugio in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 52;
- d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti designati dalle autorità competenti dello Stato membro interessato;
- e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 52, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

**▼M1**

- f) conformarsi ai principi e alle linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali e utilizzare come materie prime solo sostanze attive fabbricate conformemente alle linee direttrici dettagliate relative alle buone prassi di fabbricazione delle materie prime;

**▼B**

- g) registrare in modo particolareggiato tutti i medicinali veterinari da esso forniti, compresi i campioni, in conformità della legislazione del paese della loro destinazione. Per ogni transazione commerciale, che comporti o meno un pagamento, sono registrate almeno le seguenti informazioni:

- data,
- nome del medicinale veterinario,
- quantità fornita,
- nome ed indirizzo del destinatario,
- numero del lotto.

Queste registrazioni sono tenute a disposizione della competente autorità per almeno tre anni, a fini d'ispezione.

**▼M1***Articolo 50 bis*

1. Ai fini della presente direttiva, la fabbricazione di sostanze attive utilizzate come materie prime comprende sia la fabbricazione totale o parziale o 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, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale veterinario, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime.

**▼M5**

2. La Commissione adotta le modifiche necessarie per adattare le disposizioni del paragrafo 1 al progresso scientifico e tecnico.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B***Articolo 51***▼M5**

I principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione per i medicinali veterinari di cui all'articolo 50, lettera f), sono adottati dalla Commissione sotto forma di direttiva di cui sono destinatari gli Stati membri. Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B**

La Commissione pubblica linee direttrici particolareggiate, conformi a tali principi, e le rivede, se necessario, per tener conto del progresso scientifico e tecnico.

**▼M1**

I principi relativi alle buone prassi di fabbricazione delle sostanze attive utilizzate come materie prime di cui all'articolo 50, lettera f), sono adottati sotto forma di linee direttrici dettagliate.

La Commissione pubblica inoltre linee direttrici sulla forma e il contenuto dell'autorizzazione di cui all'articolo 44, paragrafo 1, sulle relazioni di cui all'articolo 80, paragrafo 3, nonché sulla forma e il contenuto del certificato di buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 80, paragrafo 5.

**▼B***Articolo 52*

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione disponga in maniera permanente e continuativa di almeno una persona qualificata conforme all'articolo 53, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 55.

2. Il titolare dell'autorizzazione che possiede personalmente i requisiti previsti dall'articolo 53 può assumere la responsabilità di cui al paragrafo 1.

*Articolo 53***▼M1**

1. Gli Stati membri provvedono affinché la persona qualificata di cui all'articolo 52, paragrafo 1, possieda i requisiti di qualificazione di cui ai paragrafi 2 e 3 del presente articolo.

**▼B**

2. La persona qualificata deve essere in possesso di un diploma, certificato o altro titolo che attesti un ciclo di formazione universitaria o un ciclo di formazione riconosciuto equivalente dallo Stato membro interessato per un periodo minimo di quattro anni di insegnamento teorico e pratico in una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia.

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

Allorché in uno Stato membro esistono due cicli di formazione universitaria o riconosciuti equivalenti dal suddetto Stato, uno dei quali della durata di quattro anni e l'altro di tre, si considera che il diploma, certificato o altro titolo che attesta il ciclo di tre anni di formazione universitaria o riconosciuta equivalente risponde al requisito di durata di cui al secondo comma, purché i diplomi, certificati o altri titoli che

**▼B**

comprovano i due cicli di formazione siano riconosciuti equivalenti da questo Stato.

Il ciclo di formazione prevede l'insegnamento teorico e pratico di almeno le seguenti materie di base:

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

L'insegnamento in queste discipline deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'articolo 55.

Qualora taluni diplomi, certificati o altri titoli indicati al primo comma non rispettino i criteri di cui al presente paragrafo, le autorità competenti dello Stato membro controllano che l'interessato abbia, nelle varie materie, cognizioni atte alla fabbricazione ed al controllo dei medicinali veterinari.

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

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.

*Articolo 54***▼M1**

1. Coloro che, alla data in cui la direttiva 81/851/CEE è diventata applicabile, esercitavano in uno Stato membro le attività della persona di cui all'articolo 52, paragrafo 1, senza rispondere ai requisiti di cui all'articolo 53, sono qualificati per continuare ad esercitare tali attività nella Comunità.

**▼B**

2. Il titolare d'un diploma, certificato o altro titolo, rilasciato al termine di un ciclo di formazione universitaria o di un ciclo di formazione riconosciuta equivalente dallo Stato membro interessato in una disciplina scientifica che lo abiliti ad esercitare le attività della persona di cui all'articolo 52, in conformità della legislazione di detto Stato, potrà, qualora abbia cominciato la formazione prima del 9 ottobre 1981, essere ritenuto abile a svolgere in tale Stato i compiti della persona di cui all'articolo 52 purché in precedenza, prima del 9 ottobre 1991, abbia esercitato per almeno due anni, sotto la diretta autorità della persona di cui all'articolo 52, attività di controllo della produzione o attività di analisi qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifi-

**▼B**

che necessarie per garantire la qualità dei medicinali veterinari, in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione di fabbricazione.

Nel caso in cui l'interessato abbia acquisito l'esperienza pratica di cui al primo comma prima del 9 ottobre 1971, si richiede un anno supplementare di pratica conforme ai criteri di cui al primo comma ed effettuata immediatamente prima dell'esercizio di dette attività.

*Articolo 55*

1. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 52, salvi i suoi rapporti con il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, abbia, nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 56, la responsabilità di vigilare affinché:

a) nel caso di medicinali veterinari fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali veterinari sia stato prodotto e controllato conformemente alle legislazioni vigenti in tale Stato membro e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼M1**

b) nel caso di medicinali veterinari provenienti da paesi terzi, anche se fabbricati nella Comunità, ogni lotto di fabbricazione 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 veterinari nell'osservanza delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼B**

I lotti di medicinali veterinari, così controllati in uno Stato membro, sono dispensati dai detti controlli quando sono immessi in commercio in un altro Stato membro, accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

2. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), di medicinali veterinari importati da un paese terzo, quando la Comunità ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medicinale veterinario applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione.

3. In tutti i casi, e in particolare quando i medicinali veterinari sono destinati alla vendita, la persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme al presente articolo in un registro o documento equivalente, previsto a tal fine; il registro o documento equivalente viene aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione degli agenti designati dalle autorità competenti per un periodo conforme alle disposizioni dello Stato membro interessato e almeno per un periodo di cinque anni.

*Articolo 56*

Gli Stati membri assicurano l'osservanza degli obblighi della persona qualificata di cui all'articolo 52 mediante misure amministrative appropriate oppure assoggettando tale persona ad una disciplina professionale.

Gli Stati membri possono prevedere la sospensione temporanea di tale persona qualificata sin dall'inizio di un procedimento amministrativo o disciplinare nei suoi confronti, per inadempimento dei suoi obblighi.

*Articolo 57*

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

**▼B**

## TITOLO V

## ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

*Articolo 58*

1. ►**M1** Salvo il caso dei medicinali di cui all'articolo 17, paragrafo 1, l'autorità competente approva i confezionamenti primari e i confezionamenti esterni dei medicinali veterinari. I confezionamenti recano in caratteri leggibili le seguenti informazioni conformi ai dati e ai documenti forniti a norma degli articoli da 12 a 13 quinquies, e al riassunto delle caratteristiche del prodotto: ◀

**▼M1**

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

**▼B**

- c) il numero del lotto di fabbricazione;
- d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

**▼M1**

- e) il nome o la denominazione sociale e il domicilio o la sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente del rappresentante del titolare da questo designato;
- f) le specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, il modo di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione. È previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;
- g) il tempo d'attesa per i medicinali veterinari da somministrare a specie destinate alla produzione di alimenti, per tutte le specie e i diversi alimenti interessati (carne e frattaglie, uova, latte, miele), anche qualora il tempo d'attesa sia pari a zero;

**▼B**

- h) la data di scadenza in linguaggio corrente;
- i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;

**▼M1**

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

**▼B**

- k) le informazioni di cui all'articolo 26, paragrafo 1, se necessario;

**▼M1**

- l) la dicitura «per uso veterinario», oppure per i medicinali di cui all'articolo 67, la dicitura «per uso veterinario — da vendere solo su prescrizione veterinaria.»

**▼B**

- 2. La forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume e dose singola, possono essere indicati soltanto sull'imballaggio esterno.
- 3. In quanto si riferiscano alla composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive dei medicinali veterinari, alle informazioni di cui al paragrafo 1, lettera b), si applica l'allegato I, parte prima, sezione A.
- 4. Le informazioni di cui al paragrafo 1, lettere da f) a l), sono indicate tanto sull'imballaggio esterno, quanto sul recipiente dei medi-

**▼B**

cinali nella lingua o nelle lingue del paese in cui sono immessi in commercio.

**▼M1**

5. Quanto ai medicinali che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, gli Stati membri possono autorizzare od esigere che il confezionamento esterno riporti informazioni supplementari su distribuzione, detenzione, vendita o eventuali misure di precauzione, purché tali informazioni non siano contrarie al diritto comunitario o alle condizioni d'autorizzazione all'immissione in commercio, e non abbiano fini promozionali.

Le informazioni supplementari sono riportate in un riquadro bordato di blu, che le separi nettamente dalle informazioni di cui al paragrafo 1.

**▼B***Articolo 59***▼M1**

1. Quando si tratta di fiale, le informazioni di cui all'articolo 58, paragrafo 1, figurano sul confezionamento esterno. Sui confezionamenti primari sono invece necessarie soltanto le seguenti informazioni:

**▼B**

- denominazione del medicinale veterinario,
- quantità delle sostanze attive,
- via di somministrazione,
- numero del lotto di fabbricazione,
- data di scadenza,
- dicitura «per uso veterinario».

**▼M1**

2. Per quanto riguarda i confezionamenti primari di piccole dimensioni che non siano fiale, che contengono una sola dose d'impiego e sui quali è impossibile far figurare le informazioni di cui al paragrafo 1, le prescrizioni di cui all'articolo 58, paragrafi 1, 2 e 3, si applicano soltanto al confezionamento esterno.

3. Le informazioni di cui al paragrafo 1, terzo e sesto trattino, sono indicate tanto sul confezionamento esterno che sul confezionamento primario dei medicinali nella lingua o nelle lingue del paese in cui sono immessi in commercio.

*Articolo 60*

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

**▼B***Articolo 61***▼M1**

1. È obbligatorio includere un foglietto illustrativo nella confezione di medicinali veterinari, a meno che tutte le informazioni prescritte dal presente articolo figurino sul confezionamento primario e sui confezionamenti esterni. Gli Stati membri prendono tutte le misure appropriate per garantire che le informazioni riportate sul foglietto illustrativo riguardino unicamente il medicinale veterinario nella cui confezione esso è contenuto. Il foglietto illustrativo è redatto in termini comprensibili per il grande pubblico e nella lingua o nelle lingue ufficiali dello Stato membro in cui il medicinale è immesso in commercio.

La disposizione del primo comma non costituisce un ostacolo alla redazione del foglietto illustrativo in diverse lingue, a condizione che le informazioni riportate siano identiche in tutte le lingue.

**▼ M1**

Le autorità competenti possono dispensare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sulle etichette e sui foglietti illustrativi di medicinali veterinari specifici e di redigere il foglietto illustrativo nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro di immissione in commercio se il prodotto è destinato ad essere somministrato soltanto da un veterinario.

2. Le autorità competenti approvano i foglietti illustrativi. In questi ultimi devono figurare, nell'ordine indicato, almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma degli articoli da 12 a 13 *quinquies* e al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato:

- a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del fabbricante e, se del caso, del rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 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. Quando il medicinale è autorizzato secondo la procedura di cui agli articoli da 31 a 43 con nomi diversi negli Stati membri interessati, un elenco dei nomi autorizzati in ciascuno Stato membro;

**▼ B**

- c) indicazioni terapeutiche;
- d) controindicazioni ed effetti collaterali negativi, se queste informazioni sono necessarie per l'impiego del medicinale veterinario;
- e) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta, se del caso;
- f) il tempo d'attesa, anche qualora esso sia nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;
- g) precauzioni particolari per la conservazione da prendere, se necessario;
- h) informazioni imposte a norma dell'articolo 26, paragrafo 1, se necessario;
- i) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei materiali di scarto di tali.

**▼ M1***Articolo 62*

In caso di inosservanza delle disposizioni del presente titolo, le autorità competenti degli Stati membri possono sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio, previa diffida ad adempiere rivolta senza esito all'interessato.

**▼ B***Articolo 63*

Le disposizioni del presente titolo non pregiudicano salve le disposizioni degli Stati membri concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo dei medicinali veterinari e la proprietà industriale.

**▼B***Articolo 64*

1. Salvo il disposto del paragrafo 2, i medicinali omeopatici veterinari sono etichettati in conformità del presente titolo e sono contraddistinti dall'indicazione «medicinale omeopatico per uso veterinario» apposta in caratteri chiari e leggibili sull'etichettatura.

**▼M1**

2. Oltre all'indicazione in grande evidenza «medicinale veterinario omeopatico privo di indicazioni terapeutiche approvate», l'etichettatura e eventualmente il foglietto illustrativo dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17, paragrafo 1, recano obbligatoriamente ed esclusivamente le informazioni seguenti:

— denominazione scientifica dei materiali di partenza omeopatici seguiti dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, punto 8; 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'autorizzazione all'immissione in commercio e, all'occorrenza, del fabbricante,
- modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione,
- data di scadenza in linguaggio corrente (mese, anno),
- forma farmaceutica,
- contenuto della confezione,
- eventuali precauzioni particolari ai fini della conservazione del medicinale,
- specie cui è destinato il farmaco,
- avvertenza speciale, se si impone per il medicinale,
- numero del lotto di fabbricazione,
- numero di registrazione.

**▼M1**

## TITOLO VI

**DETTENZIONE, DISTRIBUZIONE E FORNITURA DEI MEDICINALI VETERINARI****▼B***Articolo 65*

1. Gli Stati membri adottano tutte le disposizioni utili affinché la distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari sia subordinata al possesso di un'autorizzazione e che la durata del procedimento per il rilascio di tale autorizzazione non superi i novanta giorni dalla data in cui le competenti autorità ricevono la domanda.

Gli Stati membri possono inoltre escludere le forniture di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da un dettagliante ad un altro, dalla definizione di distribuzione all'ingrosso.

2. Per ottenere l'autorizzazione di distribuzione, il richiedente deve disporre di personale con competenze tecniche, di locali e attrezzature idonei e sufficienti, rispondenti alle prescrizioni di legge vigenti nello Stato membro interessato in tema di conservazione e manipolazione dei medicinali veterinari.

**▼B**

3. Il titolare dell'autorizzazione di distribuzione conserva una documentazione dettagliata, che contenga per ogni operazione in entrata od uscita, almeno le seguenti informazioni:

- a) data;
- b) identificazione precisa del medicinale veterinario;
- c) numero del lotto di fabbricazione; data di scadenza;
- d) quantità ricevuta o fornita;
- e) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario.

Almeno una volta all'anno si esegue una verifica approfondita, le forniture in entrata ed in uscita vengono rapportate alle scorte detenute in quel momento ed ogni discrepanza viene registrata.

Queste registrazioni sono tenute a disposizione della competente autorità a fini di ispezione per almeno tre anni.

**▼M1**

3 bis. Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione dispone 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 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale interessato.

**▼B**

4. Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure affinché i grossisti forniscano i medicinali veterinari soltanto a persone autorizzate a svolgere attività di vendita al dettaglio conformemente all'articolo 62, ovvero ad altre persone debitamente autorizzate a ricevere medicinali veterinari dai grossisti.

**▼M1**

5. Ogni distributore non titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che importi un prodotto da un altro Stato membro comunica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente dello Stato membro d'importazione l'intenzione di procedere a tale importazione. Quanto ai prodotti per i quali non è stata rilasciata un'autorizzazione ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, la comunicazione all'autorità competente lascia impregiudicate le altre procedure previste dalla legislazione di tale Stato membro.

**▼B***Articolo 66*

1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune misure affinché le vendite al dettaglio di medicinali veterinari siano effettuate soltanto da persone a ciò autorizzate dalla legislazione dello Stato membro interessato.

2. ►**M1** Le persone autorizzate a norma del paragrafo 1 a fornire medicinali veterinari tengono, per quelli ottenibili soltanto su prescrizione, una documentazione particolareggiata che riporti, per ogni operazione in entrata o in uscita, le seguenti informazioni: ◀

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

**▼B**

Almeno una volta all'anno si esegue una verifica approfondita; le forniture in entrata ed uscita vengono rapportate alle scorte detenute in quel momento ed ogni discrepanza viene registrata.

**▼M1**

Le registrazioni sono tenute a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno cinque anni.

3. Gli Stati membri possono consentire sul loro territorio la fornitura di medicinali veterinari soggetti a prescrizione per animali destinati alla produzione di alimenti da parte o sotto la supervisione di una persona autorizzata a tal fine che offre la garanzia di possedere le qualifiche, nonché un sistema di registrazione e di notifica a norma della legislazione nazionale. Gli Stati membri notificano alla Commissione le pertinenti disposizioni nazionali. La presente disposizione non si applica alla fornitura di medicinali veterinari destinati al trattamento di infezioni batteriche, somministrati per via orale o parenterale.

**▼B***Articolo 67***▼M1**

Fatte salve le norme comunitarie o nazionali più severe riguardanti la fornitura dei medicinali veterinari per tutelare la salute dell'uomo e degli animali, è richiesta una prescrizione veterinaria per fornire al pubblico i seguenti medicinali veterinari:

**▼B**

- a) i medicinali la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni ufficiali, quali:
  - le restrizioni che risultano dall'applicazione delle pertinenti convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi,
  - le restrizioni risultanti dalla legislazione comunitaria;

**▼M5**

a *bis*) i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti.

Tuttavia, gli Stati membri possono concedere esenzioni a tale requisito conformemente ai criteri definiti dalla Commissione. La definizione di tali criteri, che consiste in una misura intesa a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, è adottata secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

Gli Stati membri possono continuare ad applicare le disposizioni nazionali fino:

- i) alla data di applicazione della decisione adottata ai sensi del primo comma; oppure
- ii) al 1° gennaio 2007, se tale decisione non è stata adottata entro il 31 dicembre 2006;

**▼B**

- b) i medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:
  - la specie cui è destinato il farmaco,
  - la persona che somministra i medicinali agli animali,

**▼M1**

**▼B**

— l'ambiente;

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

**▼M1**

- d) le formule officinali di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera b), per animali destinati alla produzione di alimenti.

Gli Stati membri prendono tutte le misure necessarie per assicurare che, nel caso di medicinali forniti esclusivamente dietro presentazione di prescrizione, il quantitativo prescritto e fornito sia limitato al minimo necessario per il trattamento o la terapia in questione.

Inoltre, la prescrizione è richiesta per i nuovi medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni.

**▼B***Articolo 68*

1. Gli Stati membri prendono tutte le misure necessarie affinché solo le persone autorizzate dalla rispettiva normativa nazionale vigente detengano o posseggano medicinali veterinari o sostanze in grado di venire impiegate come medicinali veterinari aventi proprietà anabolizzanti, antiinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali o psicotrope.

2. Gli Stati membri tengono un registro dei produttori e dei distributori autorizzati a possedere sostanze attive che possano essere utilizzate nella fabbricazione dei medicinali veterinari e che abbiano le proprietà di cui al paragrafo 1. Queste persone devono registrare in modo dettagliato tutte le transazioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e tenere tali registri a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno tre anni.

**▼M5**

3. La Commissione adotta le modificazioni dell'elenco di sostanze di cui al paragrafo 1.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B***Articolo 69***▼M1**

Gli Stati membri assicurano che i proprietari o i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti possano giustificare l'acquisto, la detenzione o la somministrazione di medicinali veterinari a tali animali per un periodo di cinque anni a partire dalla loro somministrazione, anche quando l'animale è abbattuto durante tale periodo di cinque anni.

**▼B**

Segnatamente, essi possono esigere che sia tenuto un registro contenente almeno le seguenti indicazioni:

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

**▼B***Articolo 70***▼M1**

In deroga all'articolo 9 e salvo il disposto dell'articolo 67, gli Stati membri provvedono affinché i veterinari che prestano servizi in un altro Stato membro possano recare con sé e somministrare agli animali quantitativi ridotti di medicinali veterinari che non superino il fabbisogno quotidiano, ad esclusione tuttavia di quelli dotati d'azione immunologica, se tali medicinali non sono autorizzati nello Stato membro in cui vengono prestati i servizi (in seguito lo «Stato membro ospitante»), purché ricorrano le seguenti condizioni:

**▼B**

- a) l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli 5, 7 e 8 sia stata rilasciata dalle autorità competenti dello Stato membro in cui il veterinario è stabilito;
- b) i medicinali veterinari siano trasportati dal veterinario nell'imballaggio d'origine del produttore;
- c) i medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, in termini di sostanze attive, a quella dei prodotti il cui impiego è autorizzato a norma degli articoli 5, 7 e 8 nello Stato membro ospitante;
- d) il veterinario che presta servizi in un altro Stato membro si tenga al corrente delle buone prassi veterinarie seguite in detto Stato membro. Egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che non si possa ragionevolmente ritenere che egli sappia che, per osservare queste buone prassi veterinarie, dovrebbe essere indicato un tempo di attesa più lungo;
- e) il veterinario non fornisca alcun medicinale veterinario al proprietario od al custode degli animali trattati nello Stato membro ospitante, a meno che ciò non sia ammesso in forza della legislazione dello Stato membro ospitante; in questo caso fornisce il medicinale veterinario soltanto per gli animali di cui si occupa e unicamente nelle quantità minime necessarie per concludere il trattamento degli animali in parola;
- f) il veterinario sia tenuto a registrare in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato. Queste registrazioni vanno tenute a disposizione delle competenti autorità dello Stato membro ospitante a fini d'ispezione per almeno tre anni;
- g) la gamma e la quantità di medicinali veterinari detenuti dal veterinario non superino quelle generalmente necessarie per le esigenze quotidiane di una buona prassi veterinaria.

*Articolo 71*

1. In mancanza di una specifica legislazione comunitaria concernente l'utilizzazione di medicinali veterinari ad azione immunologica, ai fini del controllo e dell'eradicazione di una zoonosi, uno Stato membro può vietare, in conformità della normativa nazionale, la fabbricazione, l'importazione, la detenzione, la vendita, la fornitura e l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica su tutto il suo territorio ovvero su parte di esso qualora si accerti quanto segue:

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

**▼ M1**

Lo Stato membro può anche invocare le disposizioni del primo comma per rifiutare il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio secondo la procedura decentrata di cui agli articoli da 31 a 43.

**▼ B**

2. Le autorità competenti degli Stati membri informano la Commissione di tutti i casi di applicazione del paragrafo 1.

TITOLO VII  
FARMACOVIGILANZA

*Articolo 72*

1. Gli Stati membri adottano tutti i provvedimenti per incoraggiare la comunicazione alle autorità competenti dei casi di presunti effetti collaterali negativi nei medicinali veterinari.

**▼ M1**

2. Gli Stati membri possono stabilire specifici obblighi per i veterinari e altri operatori sanitari relativi alla segnalazione dei presunti gravi o inattesi effetti collaterali negativi o dei presunti effetti collaterali negativi su soggetti umani.

**▼ B**

*Articolo 73*

**▼ M1**

Ai fini dell'adozione delle decisioni regolamentari appropriate e armonizzate riguardanti i medicinali veterinari autorizzati nella Comunità e considerate le informazioni sui presunti effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari in condizioni normali d'impiego, gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza veterinaria. Tale sistema serve per raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda gli effetti collaterali negativi dei medicinali veterinari sugli animali e sui soggetti umani, e per valutare scientificamente tali informazioni.

**▼ B**

Le informazioni devono essere correlate ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari.

**▼ M1**

Gli Stati membri provvedono affinché le informazioni appropriate raccolte mediante tale sistema siano comunicate agli altri Stati membri e all'agenzia. Esse sono memorizzate nella banca di dati di cui all'articolo 57, paragrafo 1, secondo comma, lettera k), del regolamento (CE) n. 726/2004 e possono essere costantemente consultate da tutti gli Stati membri e senza indugio dal pubblico.

**▼ B**

Questo sistema deve tenere conto di tutte le informazioni relative alla scarsa efficacia dei medicinali, al loro uso off-label, agli studi circa la validità dei tempi di attesa e agli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali; tali informazioni sono interpretate alla luce della guida della Commissione menzionata nell'articolo 77 paragrafo 1 e potrebbero influire sulla valutazione dei vantaggi e dei rischi intrinseci ai medicinali veterinari.

**▼ M1**

*Articolo 73 bis*

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente delle autorità competenti per garantirne l'indipendenza.

**▼B***Articolo 74*

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

**▼M1**

Tale persona qualificata risiede nella Comunità ed è responsabile di quanto segue:

**▼B**

- a) l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutti i presunti effetti collaterali negativi comunicate al personale dell'impresa e ai suoi rappresentanti siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione almeno in un unico luogo nel territorio comunitario;
- b) l'elaborazione per le autorità competenti delle relazioni di cui all'articolo 75, nella forma stabilita da tali autorità, conformemente alla guida menzionata nell'articolo 77, paragrafo 1;
- c) la trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta dell'autorità competente di informazioni supplementari ai fini della valutazione degli effetti positivi e dei rischi di un medicinale veterinario, comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale veterinario interessato;
- d) la trasmissione alle autorità competenti di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei vantaggi e dei rischi intrinseci ad un medicinale veterinario, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi sui controlli post-immissione in commercio.

**▼M1***Articolo 75*

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra in modo dettagliato tutti i presunti effetti collaterali negativi verificatisi nella Comunità o in un paese terzo.

Salvo circostanze eccezionali tali effetti sono oggetto di una relazione comunicata per via elettronica secondo la guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra e notifica rapidamente, e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto comunicazione, qualunque presunto effetto collaterale negativo grave ed effetto collaterale negativo su soggetti umani correlato all'uso di medicinali veterinari, che gli sia stato comunicato all'autorità competente dello Stato membro nel cui territorio si è verificato l'evento.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registra anche e notifica rapidamente, e comunque entro 15 giorni da quando ne ha avuto comunicazione, qualunque presunto effetto collaterale negativo grave ed effetto collaterale negativo su soggetti umani correlato all'uso di medicinali veterinari, di cui si può ragionevolmente presumere che venga a conoscenza, all'autorità competente dello Stato membro nel territorio del quale si è verificato l'evento.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi inattesi e i presunti effetti collaterali negativi su soggetti umani ed ogni sospetta trasmissione di un agente infettivo tramite un medicinale veterinario verificatisi nel territorio di un paese terzo siano rapidamente notificati secondo la guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1, affinché le informazioni al riguardo siano messe a disposizione dell'agenzia e delle autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale veterinario è stato autorizzato, entro 15 giorni da quando ne ha avuto comunicazione.

**▼ M1**

4. In deroga ai paragrafi 2 e 3, per i medicinali veterinari disciplinati dalla direttiva 87/22/CEE o ai quali sono state applicate le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio a norma degli articoli 31 e 32 della presente direttiva o per i quali sono state applicate le procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38 della presente direttiva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede inoltre a segnalare tutti i presunti gravi effetti collaterali negativi e gli effetti collaterali negativi su soggetti umani, verificatisi nella Comunità, in modo che siano accessibili allo Stato membro di riferimento o all'autorità competente designata come Stato membro di riferimento. Lo Stato membro di riferimento è responsabile dell'analisi e del seguito di tali effetti collaterali negativi.

5. Salvo qualora siano stati stabiliti altri requisiti come condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente, come indicato nella guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1, è fatto obbligo di presentare alle autorità competenti le informazioni su tutti gli effetti collaterali negativi in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza immediatamente su richiesta oppure almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'autorizzazione e fino al momento dell'immissione in commercio. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono altresì presentati immediatamente su richiesta, ovvero almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio e quindi una volta all'anno per i due anni seguenti. Successivamente, tali rapporti sono presentati ogni tre anni oppure immediatamente, su richiesta.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contengono una valutazione scientifica del rapporto rischio/beneficio del medicinale veterinario in questione.

**▼ M5**

6. La Commissione può modificare il paragrafo 5 alla luce dell'esperienza acquisita nell'ambito della sua applicazione.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼ M1**

7. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare può chiedere una modificazione dei termini di cui al paragrafo 5 del presente articolo secondo la procedura prevista dal regolamento (CE) n. 1084/2003 <sup>(1)</sup> della Commissione.

8. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativamente al suo medicinale veterinario autorizzato senza preventivamente o contestualmente darne notifica alle autorità competenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura comunque che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

Gli Stati membri adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che manchi di adempiere a tali obblighi siano comminate sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive.

**▼ B***Articolo 76***▼ M1**

1. L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, costituisce una rete informatizzata per agevolare lo scambio delle informazioni inerenti alla farmacovigilanza dei medicinali veterinari in

<sup>(1)</sup> GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

**▼M1**

commercio nella Comunità, volta a consentire alle autorità competenti di condividere simultaneamente le informazioni.

**▼B**

2. Nell'utilizzare la rete di cui al paragrafo 1 gli Stati membri si adoperano affinché le relazioni sui presunti gravi effetti collaterali negativi e sugli effetti collaterali negativi sui soggetti umani, verificatisi sul loro territorio, siano messe immediatamente a disposizione dell'Agenzia e degli altri Stati membri secondo quanto previsto dalla guida di cui all'articolo 77, paragrafo 1 e comunque entro quindici giorni di calendario dalla data della loro comunicazione.

3. Gli Stati membri garantiscono che tutte le relazioni sui presunti gravi effetti collaterali negativi e sugli effetti collaterali negativi sui soggetti umani, verificatisi sul loro territorio, siano messe immediatamente a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e comunque entro quindici giorni di calendario dalla data della loro comunicazione.

*Articolo 77*

1. Per agevolare lo scambio delle informazioni sulla farmacovigilanza all'interno della Comunità, la Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, degli Stati membri e delle parti interessate, elabora una guida dettagliata per la raccolta, il controllo e la presentazione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi, che contiene anche i requisiti tecnici per lo scambio di dati relativi alla farmacovigilanza nel settore veterinario mediante sistemi elettronici e coerentemente con la terminologia concordata a livello internazionale.

**▼M1**

Conformemente alla guida, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizza una terminologia medica veterinaria concordata a livello internazionale per le segnalazioni sugli effetti collaterali negativi.

Tale guida è pubblicata dalla Commissione che tiene conto dei lavori di armonizzazione svolti a livello internazionale nel campo della farmacovigilanza.

**▼B**

2. Per l'interpretazione delle definizioni di cui all'articolo 1, punti da 10 a 16 e dei principi di cui al presente titolo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le autorità competenti sono tenuti a fare riferimento alla guida di cui al paragrafo 1.

*Articolo 78*

1. Qualora, a seguito della valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza nel settore veterinario, uno Stato membro ritenga necessario sospendere, revocare o modificare un'autorizzazione per limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare la posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza, informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**▼M1**

2. Quando è necessaria un'azione urgente per tutelare la salute umana o animale, lo Stato membro interessato può sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario, a condizione che ne informi l'agenzia, la Commissione e gli altri Stati membri entro il giorno lavorativo seguente.

3. L'agenzia, qualora sia informata secondo le disposizioni dei paragrafi 1 o 2, emette il proprio parere il più rapidamente possibile in funzione dell'urgenza della questione.

**▼M1**

Sulla base di tale parere, la Commissione può chiedere agli Stati membri nei quali è in commercio il medicinale veterinario di prendere immediati provvedimenti provvisori.

I provvedimenti definitivi sono adottati secondo la procedura di cui all'articolo 89, paragrafo 3.

**▼M5***Articolo 79*

La Commissione adotta le modificazioni eventualmente necessarie per aggiornare gli articoli da 72 a 78 al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnico.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B**

## TITOLO VIII

## VIGILANZA E SANZIONI

*Articolo 80***▼M1**

1. L'autorità competente dello Stato membro interessato assicura, con reiterate ispezioni e, se necessario, ispezioni senza preavviso, nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, o a un laboratorio designato a tal fine, di effettuare controlli su campione che le disposizioni normative sui medicinali veterinari siano rispettate.

Le autorità competenti possono anche procedere ad ispezioni senza preavviso presso i fabbricanti di sostanze attive utilizzate come materie prime del medicinale veterinario, nonché ad ispezioni presso i locali del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni volta che a loro parere sussistano motivi per sospettare che non vengano osservate le disposizioni di cui all'articolo 51. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta di un altro Stato membro, della Commissione o dell'agenzia.

Per verificare la conformità dei dati presentati per ottenere il certificato di conformità con le monografie della Farmacopea europea, l'organo di standardizzazione delle nomenclature e norme di qualità nell'ambito della convenzione relativa all'elaborazione di una Farmacopea europea <sup>(1)</sup> (Direzione europea della qualità dei medicinali) può rivolgersi alla Commissione o all'Agenzia per chiedere un'ispezione, qualora la materia prima interessata sia oggetto di una monografia della Farmacopea europea.

Le autorità competenti dello Stato membro interessato possono procedere all'ispezione di un fabbricante di materie prime su richiesta del medesimo.

Le ispezioni sono effettuate da rappresentanti autorizzati dalle autorità competenti, ai quali sono conferiti i seguenti poteri:

- a) ispezionare gli stabilimenti di produzione e di commercio, nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dell'esecuzione di controlli, in conformità dell'articolo 24;
- b) prelevare campioni anche 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 da uno Stato membro;

<sup>(1)</sup> GU L 158 del 25.6.1994. pag. 19.

**▼M1**

- c) esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore negli Stati membri al 9 ottobre 1981, che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del metodo di fabbricazione;
- d) ispezionare i locali, i registri e i documenti dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio o delle imprese incaricate dal titolare di realizzare le attività di cui al titolo VII, ed in particolare agli articoli 74 e 75.

**▼B**

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

**▼M1**

3. I rappresentanti autorizzati dall'autorità competente riferiscono dopo ciascuna delle ispezioni di cui al paragrafo 1 in merito all'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 51, o eventualmente dei requisiti di cui al titolo VII. Il contenuto di queste relazioni è comunicato al fabbricante o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sottoposto all'ispezione

4. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità e un paese terzo, uno Stato membro, la Commissione o l'agenzia possono chiedere al fabbricante stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al paragrafo 1.

5. Nei 90 giorni successivi all'ispezione di cui al paragrafo 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, al fabbricante viene rilasciato un certificato di buone prassi di fabbricazione.

Se le ispezioni vengono effettuate su richiesta della Farmacopea europea, viene emesso, se del caso, un certificato di conformità con la monografia della farmacopea.

6. Gli Stati membri iscrivono i certificati di buone prassi di fabbricazione da essi rilasciati in una base dati comunitaria tenuta dall'agenzia per conto della Comunità.

7. Se l'ispezione di cui al paragrafo 1 accerta l'inosservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella base dati comunitaria di cui al paragrafo 6.

**▼B***Articolo 81*

1. Gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione, forniscano la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale veterinario e/o sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Al fine dell'applicazione del paragrafo 1, gli Stati membri possono richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare alle autorità competenti copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, in conformità dell'articolo 55.

Il titolare di detta autorizzazione si assicura che siano conservati, almeno sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente e li fornisce rapidamente alle autorità competenti che li richiedano.

**▼ M1***Articolo 82*

1. Qualora lo ritenga necessario per motivi di salute umana o degli animali, uno Stato membro può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario ad azione immunologica di sottoporre al controllo di un laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali campioni prelevati dei lotti del prodotto sfuso e/o del medicinale veterinario affinché vengano esaminati prima di essere immessi sul mercato.

2. Su domanda delle autorità competenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce rapidamente i campioni di cui al paragrafo 1, unitamente ai resoconti di controllo di cui all'articolo 81, paragrafo 2.

L'autorità competente informa tutti gli altri Stati membri nei quali il medicinale veterinario è autorizzato, nonché 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 paragrafo 1.

3. Esaminati i resoconti di controllo di cui all'articolo 81, paragrafo 2, il laboratorio incaricato del controllo rinnova sui campioni presentati tutte le prove eseguite dal fabbricante sul prodotto finito, secondo le disposizioni previste a questo scopo nel fascicolo d'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'elenco delle prove che il laboratorio incaricato del controllo deve ripetere può essere ridotto a quelle giustificate, purché si raggiunga un accordo tra tutti gli Stati membri interessati, e, se del caso, con la Direzione europea della qualità dei medicinali.

Per i medicinali veterinari ad azione immunologica oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio 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.

4. Tutti gli Stati membri interessati riconoscono i risultati delle prove.

5. Salvo il caso in cui la Commissione sia informata che per terminare le analisi è necessario un periodo più lungo, gli Stati membri vigilano a che tale esame sia completato entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni.

L'autorità competente notifica i risultati delle prove agli altri Stati membri interessati, alla Direzione europea della qualità dei medicinali, al titolare dell'autorizzazione ed eventualmente al fabbricante entro il medesimo termine.

Qualora un'autorità competente constati la non conformità di un lotto di prodotto veterinario ai resoconti di controllo del fabbricante o alle specifiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio, essa adotta tutti i necessari provvedimenti nei confronti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventualmente del fabbricante, e ne informa gli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario è autorizzato.

**▼ B***Articolo 83*

1. ► **M1** Le autorità competenti degli Stati membri sospendono, ritirano, revocano, o modificano un'autorizzazione all'immissione in commercio qualora sia accertato quanto segue: ◀

**▼ M1**

a) la valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenendo conto segnatamente dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali nonché della sicurezza del consumatore,

**▼ M1**

quando l'autorizzazione riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

**▼ B**

- b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;
- c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- d) il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente;
- e) è presentato per un uso vietato in forza di altre disposizioni comunitarie;

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

- f) le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma degli articoli da 12 a 13 quinquies e dell'articolo 27, sono erranee;

**▼ B**

- g) i controlli di cui all'articolo 81, paragrafo 1, non sono stati effettuati.

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

Quando una disciplina comunitaria è ancora in corso d'adozione, le autorità competenti possono rifiutare l'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali.

**▼ B**

- 2. ► **M1** L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere sospesa, ritirata, revocata o modificata qualora sia accertato quanto segue: ◀

**▼ M1**

- a) le informazioni figuranti nel fascicolo a norma degli articoli da 12 a 13 quinquies non sono state modificate a norma dell'articolo 27, paragrafi 1 e 5;

**▼ B**

- b) gli elementi nuovi di cui all'articolo 27, paragrafo 3, non sono stati portati a conoscenza delle autorità competenti.

#### *Articolo 84*

1. Salvo il disposto dell'articolo 83, gli Stati membri adottano le opportune disposizioni affinché la distribuzione del medicinale veterinario sia vietata e il medicinale veterinario sia ritirato dal commercio nei casi seguenti:

**▼ M1**

- a) la valutazione del rapporto rischio/beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenendo 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**

- b) non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;
- c) non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
- d) il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente;

**▼B**

- e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'articolo 81, paragrafo 1, o non sono stati rispettati altri obblighi o condizioni relativi al rilascio dell'autorizzazione di fabbricazione.
2. Le autorità competenti possono limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal commercio ai soli lotti di fabbricazione oggetto di contestazione.

*Articolo 85*

1. Le autorità competenti di uno Stato membro sospendono o revocano l'autorizzazione di fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando venga meno una delle condizioni previste dall'articolo 45.
2. Le autorità competenti di uno Stato membro, oltre alle misure previste all'articolo 84, possono sia sospendere la fabbricazione o l'importazione di medicinali veterinari da paesi terzi, sia sospendere o revocare l'autorizzazione di fabbricazione, per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, in caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da paesi terzi.

**▼M1**

3. Gli Stati membri vietano la pubblicità presso il pubblico dei medicinali veterinari che:
- a) ai sensi dell'articolo 67, sono disponibili soltanto su prescrizione medico veterinaria;
- b) contengono sostanze psicotrope o stupefacenti come quelle comprese nelle convenzioni internazionali delle Nazioni Unite del 1961 e del 1971.

**▼B***Articolo 86*

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

*Articolo 87*

Gli Stati membri adottano le opportune misure per incoraggiare i veterinari e gli altri professionisti interessati a riferire alle autorità competenti in merito a qualsiasi effetto collaterale negativo dei medicinali veterinari.

## TITOLO IX

## COMITATO PERMANENTE

**▼M5***Articolo 88*

La Commissione adotta le modificazioni necessarie per adeguare l'allegato I al progresso tecnico.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 89, paragrafo 2 *bis*.

**▼B***Articolo 89*

1. La Commissione è assistita da un comitato permanente per i medicinali veterinari per l'adeguamento al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi

**▼B**

nel settore dei medicinali veterinari (in prosieguo: «il comitato permanente»).

**▼M1**

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6 della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

**▼M5**

2 *bis*. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano l'articolo 5 *bis*, paragrafi da 1 a 4, e l'articolo 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

**▼M1**

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 4 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 4, paragrafo 3, della decisione 1999/468/CE è fissato a un mese.

**▼M5**

4. Il regolamento interno del comitato permanente è reso pubblico.

**▼B**

## TITOLO X

## DISPOSIZIONI GENERALI

**▼M1***Articolo 90*

Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie affinché le autorità competenti interessate si comunichino reciprocamente le informazioni appropriate, in particolare riguardo all'osservanza delle condizioni previste per le autorizzazioni di cui all'articolo 44, per i certificati di cui all'articolo 80, paragrafo 5, o per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Su domanda motivata, gli Stati membri comunicano immediatamente alle autorità competenti di un altro Stato membro le relazioni previste dall'articolo 80, paragrafo 3.

Le conclusioni raggiunte in seguito alle ispezioni di cui all'articolo 80, paragrafo 1, effettuate dagli ispettori dello Stato membro interessato, valgono per tutta la Comunità.

In circostanze eccezionali, tuttavia, quando per validi motivi di salute pubblica o veterinaria uno Stato membro non può accettare le conclusioni di cui all'ispezione di cui all'articolo 80, paragrafo 1, ne informa immediatamente la Commissione e l'agenzia. L'agenzia informa gli Stati membri interessati.

Quando è informata di tali validi motivi, sentiti gli Stati membri interessati, la Commissione può chiedere all'ispettore dell'autorità di sorveglianza competente di effettuare una nuova ispezione. L'ispettore può essere accompagnato da altri due ispettori di Stati membri estranei alla divergenza di pareri.

**▼B***Articolo 91*

1. Ogni Stato membro adotta le opportune disposizioni affinché le decisioni di autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca della medesima, di annullamento di dette decisioni di rifiuto o di

**▼B**

revoca, di divieto di distribuzione, di ritiro dal commercio e relative motivazioni siano immediatamente portate a conoscenza dell'Agenzia.

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

3. Gli Stati membri assicurano che sia immediatamente comunicata alle organizzazioni internazionali competenti in materia, con copia all'Agenzia, informazioni adeguate circa le iniziative di cui ai paragrafi 1 e 2 che possano incidere sulla tutela sanitaria in paesi terzi.

*Articolo 92*

Gli Stati membri si comunicano reciprocamente ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici veterinari fabbricati ed immessi in commercio nella Comunità e in particolare le informazioni di cui agli articoli 90 e 91.

*Articolo 93*

1. Su richiesta di un fabbricante, di un esportatore o delle autorità di un paese terzo importatore gli Stati membri certificano che un fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione di fabbricazione. Quando rilasciano tali certificati gli Stati membri rispettano le seguenti condizioni:

- a) tengono conto delle disposizioni amministrative vigenti dell'Organizzazione mondiale della sanità;
- b) nel caso di medicinali veterinari destinati all'esportazione che siano già autorizzati sul loro territorio, forniscono il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato conformemente all'articolo 25 o, in assenza di questo, un documento equivalente.

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

*Articolo 94*

Le decisioni delle autorità competenti degli Stati membri previste dalla presente direttiva possono essere prese solo ai fini indicati nella presente direttiva e sono motivate in modo preciso.

Esse sono notificate all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e dei relativi termini di presentazione.

**▼M1**

Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio sono rese accessibili al pubblico.

*Articolo 95*

Gli Stati membri non consentono che i prodotti alimentari destinati al consumo umano provengano da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali senza che le autorità competenti abbiano fissato un appropriato tempo d'attesa. I tempi d'attesa minimi devono:

- a) essere almeno quelli di cui all'articolo 11, paragrafo 2, con l'eventuale aggiunta di un fattore di sicurezza per tener conto delle caratteristiche della sostanza in prova, o

**▼M1**

- b) se la Comunità ha stabilito limiti massimi di residui ai sensi delle disposizioni di cui al regolamento (CEE) n. 2377/90, garantire che tale limite massimo non sia superato nei prodotti alimentari.

*Articolo 95 bis*

Gli Stati membri garantiscono l'esistenza di adeguati sistemi di raccolta per i medicinali veterinari inutilizzati o scaduti.

*Articolo 95 ter*

Nel caso di un medicinale veterinario da autorizzare ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, se il comitato scientifico fa riferimento nel suo parere a condizioni o restrizioni raccomandate per garantire un impiego sicuro ed efficace dello stesso, come previsto all'articolo 34, paragrafo 4, lettera d) di tale regolamento, si procede all'adozione di una decisione destinata agli Stati membri, secondo la procedura di cui agli articoli 37 e 38 della presente direttiva, per l'attuazione delle condizioni o restrizioni previste.

**▼B**

## TITOLO XI

## DISPOSIZIONI FINALI

*Articolo 96*

Le direttive 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE e 92/74/CEE, come modificate dalle direttive di cui all'allegato II, parte A, sono abrogate, fatti salvi gli obblighi degli Stati membri relativi ai termini di attuazione indicati nell'allegato II, parte B.

I riferimenti alle direttive abrogate s'intendono fatti alla presente direttiva e sono letti secondo la tavola di concordanza che figura all'allegato III.

*Articolo 97*

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

*Articolo 98*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

▼ M2

## ALLEGATO I

**NORME CHIMICHE, FARMACEUTICHE E ANALITICHE, PROVE DI INNOCUITÀ E STUDIO DEI RESIDUI, PROVE PRECLINICHE E CLINICHE IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI**

## INDICE

## INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

## TITOLO I

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

## PARTE 1: SINTESI DEL DOSSIER

- A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE
- B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
- C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

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

## Principi e requisiti fondamentali

- A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI
  - 1. Composizione qualitativa
  - 2. Terminologia usuale
  - 3. Composizione quantitativa
  - 4. Sviluppo dei medicinali
- B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE
- C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME
  - 1. Requisiti generali
    - 1.1. Sostanze attive
      - 1.1.1. Sostanze attive descritte nelle farmacopee
      - 1.1.2. Sostanze attive non descritte in una farmacopea
      - 1.1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di modificare la biodisponibilità
    - 1.2. Eccipienti
    - 1.3. Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente
      - 1.3.1. *Sostanza attiva*
      - 1.3.2. *Prodotto finito*
    - 1.4. Sostanze di origine biologica
- D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE
- E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO
  - 1. Caratteristiche generali del prodotto finito
  - 2. Identificazione e dosaggio della/e sostanza/e attiva/e
  - 3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente
  - 4. Prove di innocuità
- F. PROVE DI STABILITÀ
  - 1. Sostanza/e attiva/e
  - 2. Prodotto finito
- G. ALTRE INFORMAZIONI

▼ M2

- PARTE 3: PROVE DI INNOCUITÀ E STUDIO DEI RESIDUI
- A. Prove di innocuità
- CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE
1. Identificazione precisa del prodotto e della/e sua/e sostanza/e attiva/e
  2. Farmacologia
    - 2.1. Farmacodinamica
    - 2.2. Farmacocinetica
  3. Tossicologia
    - 3.1. Tossicità per somministrazione unica
    - 3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute
    - 3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione
    - 3.4. Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
      - 3.4.1. *Esame della funzione riproduttiva*
      - 3.4.2. *Studio della tossicità dello sviluppo*
    - 3.5. Genotossicità
    - 3.6. Cancerogenicità
    - 3.7. Deroghe
  4. Altri requisiti
    - 4.1. Studi speciali
    - 4.2. Proprietà microbiologiche dei residui
      - 4.2.1. *Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo*
      - 4.2.2. *Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti*
    - 4.3. Osservazioni sugli esseri umani
    - 4.4. Sviluppo della resistenza
  5. Sicurezza dell'utilizzatore
  6. Valutazione del rischio ambientale
    - 6.1. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né consistenti in organismi geneticamente modificati
    - 6.2. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati
- CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI
- B. Prove dei residui
- CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE
1. Introduzione
  2. Metabolismo e cinetica dei residui
    - 2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)
    - 2.2. Deplezione dei residui
  3. Metodo di analisi dei residui
- CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI
1. Identificazione del prodotto
- PARTE 4: PROVE PRECLINICHE E CLINICHE
- CAPO I: REQUISITI PRECLINICI
- A. Farmacologia
- A.1. Farmacodinamica

▼ M2

- A.2. Sviluppo della resistenza
- A.3. Farmacocinetica
- B. Tolleranza nelle specie animali di destinazione

## CAPO II: REQUISITI CLINICI

- 1. Principi generali
- 2. Esecuzione delle prove cliniche

## CAPO III: INFORMAZIONI E DOCUMENTI

- 1. Risultati delle prove precliniche
- 2. Risultati delle prove cliniche

## TITOLO II

## REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

## PARTE 1: SINTESI DEL FASCICOLO

- A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE
- B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
- C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

## PARTE 2: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE/MICROBIOLOGICHE (QUALITÀ)

- A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI
  - 1. Composizione qualitativa
  - 2. Terminologia usuale
  - 3. Composizione quantitativa
  - 4. Sviluppo del prodotto
- B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE
- C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME
  - 1. Materie prime descritte nelle farmacopee
  - 2. Materie prime non descritte in una farmacopea
    - 2.1. Materie prime di origine biologica
    - 2.2. Materie prime di origine non biologica
- D. CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO DI FABBRICAZIONE
- E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO
  - 1. Caratteristiche generali del prodotto finito
  - 2. Identificazione della/e sostanza/e attiva/e
  - 3. Titolo o efficacia del lotto
  - 4. Identificazione e dosaggio degli adiuvanti
  - 5. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccepiante
  - 6. Prove di innocuità
  - 7. Prova della sterilità e della purezza
  - 8. Umidità residua
  - 9. Inattivazione
- F. OMOGENEITÀ DEI LOTTI
- G. PROVE DI STABILITÀ
- H. ALTRE INFORMAZIONI

## PARTE 3: PROVE DI INNOCUITÀ

- A. INTRODUZIONE E PRESCRIZIONI GENERALI
- B. PROVE DI LABORATORIO

▼ M2

1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica
2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva
3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose
4. Esame della funzione riproduttiva
5. Esame delle funzioni immunologiche
6. Requisiti speciali per i vaccini vivi
  - 6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino
  - 6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato
  - 6.3. Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati
  - 6.4. Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino
  - 6.5. Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici
7. Sicurezza dell'utilizzatore
8. Studio dei residui
9. Interazione
- C. STUDI IN CAMPO
- D. VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE
- E. VALUTAZIONE RICHIESTA PER I MEDICINALI VETERINARI CHE CONTENGONO O CONSISTONO IN ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI

## PARTE 4: PROVE DI EFFICACIA

## CAPO I:

1. Principi generali
2. Esecuzione delle prove

## CAPO II:

- A. Requisiti generali
- B. Prove di laboratorio
- C. Sperimentazioni in campo

## PARTE 5: INFORMAZIONI E DOCUMENTI

- A. INTRODUZIONE
- B. STUDI DI LABORATORIO
- C. STUDI IN CAMPO

## PARTE 6: RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

## TITOLO III

## REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. Medicinali veterinari generici
2. Medicinali veterinari di origine biologica simili
3. Medicinali di impiego veterinario ben noto
4. Medicinali veterinari ad associazione
5. Domande con consenso informato
6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali
7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio

## TITOLO IV

## REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI

1. MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA
2. MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

▼ M2

## INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12 e 10, lettera d), devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo 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. Al momento di preparare il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i richiedenti devono tener conto anche dello stato attuale delle conoscenze circa i medicinali veterinari e gli orientamenti scientifici riguardo alla qualità, all'innocuità e all'efficacia dei medicinali veterinari pubblicati dall'Agenzia europea per i medicinali (Agenzia), nonché di altri orientamenti comunitari farmaceutici pubblicati dalla Commissione in vari volumi della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea».
3. Per quanto riguarda i medicinali veterinari diversi dai medicinali veterinari ad azione immunologica, sono applicabili tutte le monografie pertinenti, incluse le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea per quanto riguarda la parte (farmaceutica) del dossier relativo alla qualità (prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche). Per i medicinali veterinari ad azione immunologica, per quanto attiene alla 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 della direttiva 91/412/CEE della Commissione <sup>(1)</sup>, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali veterinari, 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 della medicinali veterinari in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco.
6. Le prove farmacologiche e tossicologiche, nonché lo studio dei residui e le prove di innocuità sono effettuati conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alle direttive del Parlamento europeo e del Consiglio 2004/10/CE <sup>(2)</sup> e 2004/9/CE <sup>(3)</sup>.
7. Gli Stati membri vigilano affinché tutti gli esperimenti su animali vengano effettuati conformemente alla direttiva 86/609/CEE del Consiglio <sup>(4)</sup>.
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 la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni modifica al contenuto del dossier va presentata alle autorità competenti conformemente al regolamento della Commissione (CE) n. 1084/2003 <sup>(5)</sup> o (CE) n. 1085/2003 <sup>(6)</sup>, per quanto riguarda i medicinali veterinari autorizzati quali definiti all'articolo 1 dei regolamenti summenzionati.
9. La valutazione dei rischi ambientali connessi al rilascio di medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(7)</sup>, deve figurare nel dossier. Le informazioni sono presentate conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(8)</sup>, tenendo conto dei documenti d'orientamento pubblicati dalla Commissione.
10. Quanto alle 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

<sup>(1)</sup> GU L 228 del 17.8.1991, pag. 70.

<sup>(2)</sup> GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44.

<sup>(3)</sup> GU L 50 del 20.2.2004, pag. 28.

<sup>(4)</sup> GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

<sup>(5)</sup> GU L 159 del 27.6.2003, pag. 1.

<sup>(6)</sup> GU L 159 del 27.6.2003, pag. 24.

<sup>(7)</sup> GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

<sup>(8)</sup> GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

▼ **M2**

flessibile. In tali casi occorre tener conto degli orientamenti e/o dei pareri scientifici pertinenti.

Il presente allegato è diviso in quattro titoli:

Il titolo I descrive i requisiti standardizzati applicabili ai medicinali veterinari diversi dai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Il titolo II descrive i requisiti standardizzati applicabili ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Il titolo III descrive i tipi specifici di dossier relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio e le relative prescrizioni.

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

## TITOLO I

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

I requisiti di cui sotto si applicano ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica, salvo disposizioni contrarie di cui al titolo III.

PARTE 1: *SINTESI DEL DOSSIER*

## A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

Il medicinale veterinario, che forma oggetto della domanda, è identificato dal suo nome e dal nome della/delle sostanza/e attiva/e, dal dosaggio, dalla forma farmaceutica, dalla via e dal metodo di somministrazione [cfr. articolo 12, paragrafo 3, lettera f) della direttiva] e da una descrizione della presentazione finale del medicinale, compresi imballaggio, etichettatura e foglietto illustrativo (cfr. articolo 12, paragrafo 3, primo comma, della direttiva).

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione, sperimentazione e rilascio (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

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

Alle informazioni amministrative deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale veterinario, ai sensi dell'articolo 44, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 14, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata 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 il disposto dell'articolo 14 della presente direttiva.

Occorre presentare il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno conformemente al titolo V della presente direttiva, nonché per il foglietto illustrativo, ove prescritto dall'articolo 61. Inoltre il richiedente deve presentare uno o più campioni o modelli della presentazione finale del medicinale veterinario in almeno una delle lingue ufficiali dell'Unione europea; i modelli possono essere forniti in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo dell'autorità competente.

## C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

Conformemente all'articolo 12, paragrafo 3, occorre fornire riassunti dettagliati e critici circa i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche), delle prove di innocuità e degli studi sui residui, delle prove precliniche e cliniche, nonché delle prove atte a valutare i rischi che il medicinale veterinario può presentare per l'ambiente.

Ogni riassunto particolareggiato e critico viene elaborato in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Esso contiene una valutazione delle varie prove che costituiscono il dossier

▼ **M2**

relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti i punti pertinenti per la valutazione della qualità, dell'innocuità e dell'efficacia del medicinale veterinario. Esso 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. I riassunti dettagliati e critici e le appendici devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

I riassunti dettagliati e critici devono essere firmati, datati e accompagnati 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 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio<sup>(1)</sup>, il riassunto globale della qualità previsto dal modulo 2, sezione 2.3, dell'allegato suddetto può, se del caso, sostituire il riassunto relativo alla documentazione concernente la sostanza attiva.

Qualora l'autorità competente abbia annunciato pubblicamente che le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative al prodotto finito possono essere incluse nel dossier nel formato del documento tecnico comune (DTC), il riassunto particolareggiato e critico dei risultati delle prove farmaceutiche può essere presentato nel formato del riassunto globale della qualità.

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

**PARTE 2: INFORMAZIONI FARMACEUTICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) (QUALITÀ)**

**Principi e requisiti fondamentali**

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

I dati farmaceutici (fisico-chimici, biologici o microbiologici) comportano per la/e sostanza/e attiva/e 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, nonché una descrizione della composizione, dello sviluppo e della presentazione del medicinale veterinario.

Sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della farmacopea 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 degli orientamenti e dei requisiti fissati. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida.

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

Se del caso, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

Nei casi in cui la sostanza attiva è stata inclusa in un medicinale per uso umano autorizzato conformemente alle prescrizioni dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE, le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche di cui al modulo 3 di tale direttiva possono, se del caso, sostituire la documentazione relativa alla sostanza attiva o al prodotto finito.

<sup>(1)</sup> GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

▼ **M2**

Le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative alla sostanza attiva o al prodotto finito possono essere incluse nel dossier in formato DTC unicamente laddove l'autorità competente l'abbia pubblicamente annunciato.

Nel caso di una domanda riguardante una specie animale o indicazioni che rappresentino settori di mercato più limitati, è possibile utilizzare il formato DTC senza accordo preventivo delle 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,
- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,
- dei costituenti del rivestimento del medicinale veterinario, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il confezionamento primario e, se del caso, circa l'imballaggio 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 veterinario bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, paragrafo 3, lettera c):

- per i componenti elencati nella Farmacopea europea o, se non presenti in quest'ultima, nella farmacopea nazionale 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 nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio <sup>(1)</sup>.

##### 3. **Composizione quantitativa**

3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» delle sostanze attive del medicinale veterinario si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.

<sup>(1)</sup> GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.

▼ **M2**

Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso o di volume. Tali indicazioni vanno integrate:

- per i preparati monodose, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto del volume utilizzabile, se del caso dopo ricostituzione,
- per i medicinali veterinari 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 misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.

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

3.3. Per i medicinali veterinari che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali veterinari autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

#### 4. Sviluppo dei medicinali

Occorre 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 prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore. Occorre comprovare che le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni d'uso siano adeguate per l'utilizzazione prevista specificata nel dossier relativo alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

#### B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle 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 potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore,
- l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito,
- studi sperimentali 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, particolari circa i processi di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzati.

▼ **M2****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 recipiente, 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 dell'insieme dei lotti di materie prime.

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 comprovare che le materie prime soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.

Ove un certificato di idoneità sia stato rilasciato dalla direzione europea per la qualità dei medicinali per una materia prima, una sostanza attiva o un eccipiente, tale certificato rappresenta il riferimento alla relativa monografia della Farmacopea europea.

In riferimento al certificato di idoneità, il fabbricante garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della direzione europea della qualità dei medicinali.

Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare un certificato di analisi delle materie prime.

**1.1. Sostanze attive**

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test di una sostanza attiva.

Per una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della sostanza attiva o il richiedente può 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:

- a) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione;
- b) la descrizione del controllo di qualità durante la fabbricazione;
- c) la descrizione del processo di convalida.

In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale veterinario 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 una tale modifica vengono forniti alle autorità competenti, come pure al richiedente ove essi riguardino la sua parte di Master File della sostanza attiva.

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 rappresenta l'impegno del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza attiva. Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. È opportuno fornire informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materie, nonché informazioni a dimostrazione che le materie soddisfano le norme adeguate per l'utilizzazione prevista.
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 prevedibili nonché i livelli e la natura delle impurezze rilevate. Tali informazioni contengono inoltre, se del caso, dati sull'innocuità di tali impurezze.

**▼ M2**

4. Per i medicinali veterinari biotecnologici, la dimostrazione della struttura molecolare include la rappresentazione schematica 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 farmacopea stessa.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera i). 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 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 informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà 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 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 adeguato 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 composizione ed effetti costanti;
- c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;
- d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione di ogni singola impurezza prevedibile, 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 perturbare 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 esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio.

Questi dati dimostrano che la serie di procedure di analisi proposta è sufficiente a controllare la qualità della sostanza attiva proveniente da una fonte definita.

▼ **M2****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 sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale veterinario:

- forma cristallina e coefficienti di solubilità,
- dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione,
- stato di solvatazione,
- coefficiente di separazione olio/acqua,
- valori pK/pH.

I primi tre dati 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 iscritte nella farmacopea stessa.

Gli eccipienti sono conformi ai requisiti della monografia adeguata della Farmacopea europea. In mancanza di una tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di uno Stato membro. In mancanza di una 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 qualsiasi monografia inclusa in una farmacopea, adeguate specifiche devono essere proposte e giustificate. Occorre rispettare i requisiti definiti dalle specifiche, quali descritte nella sezione 1.1.2 [lettere da a) a e)] relativamente alle sostanze attive. Sono presentati i metodi proposti e i relativi dati di convalida.

Le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari devono soddisfare i requisiti della direttiva 78/25/CEE, ad eccezione di alcuni medicinali veterinari ad uso topico, ad esempio collari insetticidi e marchi auricolari, nei quali l'uso di sostanze coloranti è giustificato.

Le sostanze coloranti devono soddisfare i criteri di purezza di cui alla direttiva 95/45/CE della Commissione <sup>(1)</sup>.

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 d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

**1.3. Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente****1.3.1. Sostanza attiva**

Occorre fornire informazioni sul sistema di chiusura e sul contenitore 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 veterinario e dallo stato fisico (liquido, solido) della forma di dosaggio.

I materiali d'imballaggio sono conformi ai requisiti dell'adeguata monografia della Farmacopea europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla farmacopea di uno Stato membro. In assenza anche 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, adeguate specifiche devono essere proposte e giustificate per i materiali di imballaggio.

Occorre presentare dati scientifici circa la scelta e la conformità del materiale d'imballaggio.

Per i nuovi materiali d'imballaggio in contatto con il prodotto, occorre presentare informazioni sulla loro composizione, fabbricazione e innocuità.

<sup>(1)</sup> GU L 226 del 22.9.1995, pag. 1.

▼ **M2**

Occorre presentare specifiche e, se del caso, caratteristiche di funzionamento per qualsiasi dispositivo di dosaggio o di somministrazione fornito con il medicinale veterinario.

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 umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, l'origine e la storia delle materie prime è descritta e documentata.

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

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 sementi, nelle banche di cellule e nelle miscele di sieri e, nei limiti del possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Quando sono utilizzate materie prime di origine animale o umana, vanno descritte 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. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

È necessario fornire una documentazione intesa a dimostrare che le sementi, le sementi di cellule, i lotti di siero e le altre materie derivanti da specie animali che rivestono un ruolo nella trasmissione delle TSE sono conformi ai «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario» <sup>(1)</sup> 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.

## 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 formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che debbono 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 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

<sup>(1)</sup> GU C 24 del 28.1.2004, pag. 6.

▼ **M2**

lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto finito al momento del rilascio. Esse sono fornite in conformità delle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie e i capitoli generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della farmacopea di uno Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

Se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nelle relative monografie e nei capitoli generali della Farmacopea europea o, in mancanza, nella farmacopea di uno Stato membro, tale scelta va giustificata e occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

### 1. Caratteristiche generali del prodotto finito

Alcuni controlli delle caratteristiche generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisico-chimiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le caratteristiche fisiche come densità, pH, indice di rifrazione. Per ognuna di tali caratteristiche il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, norme e limiti di tolleranza.

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

Inoltre, le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione della o delle sostanze attive, 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/e sostanza/e attiva/e

L'identificazione e il dosaggio della/e sostanza/e attiva/e devono essere eseguiti su un campione rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate individualmente.

Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il  $\pm 5\%$  al momento della fabbricazione.

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

In alcuni casi riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive, numerose o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni lotto di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa tecnica semplificata non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Essa deve essere allora integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle competenti autorità di far verificare la conformità alla formula del medicinale posto in commercio.

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare 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 tolleranza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essere effettuata in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

Ove avvenga una degradazione durante la fabbricazione del prodotto finito, occorre indicare i livelli massimi accettabili in prodotti di degradazione a livello individuale e totale, immediatamente dopo la fabbricazione.

Qualora dalle indicazioni fornite nella sezione B risulti un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale o i dati di stabilità dimostrino che il dosaggio della sostanza attiva decresce in caso di conservazione, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve

▼ **M2**

comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

### 3. **Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente**

Sono obbligatorie una prova di identificazione e una prova limite superiore e inferiore per ogni agente conservante 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 limite superiore per qualsiasi antiossidante e per qualsiasi eccipiente che potrebbe influire favorevolmente sulle funzioni organiche; gli antiossidanti sono inoltre sottoposti a una prova limite inferiore al momento del rilascio.

### 4. **Prove di innocuità**

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità ed a endotossine batteriche, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

## F. PROVE DI STABILITÀ

### 1. **Sostanza/e attiva/e**

Occorre definire un periodo di ri-controllo (ri-test) e le condizioni di conservazione della sostanza attiva eccetto quando tale sostanza formi oggetto di una 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 prodotto finito.

Il nuovo periodo di ri-controllo (ri-test) definito e le condizioni di conservazione devono essere giustificate da studi di stabilità. È necessario presentare il tipo di studi di stabilità realizzati, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti. Occorre fornire l'impegno assunto in merito alla stabilità e un riassunto del protocollo.

Peraltro, quando esista per la sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta un certificato di conformità e quest'ultimo preveda un periodo di ri-controllo (ri-test) e le condizioni di conservazione, i controlli della stabilità della sostanza attiva provenienti da tale fonte non sono più richiesti.

### 2. **Prodotto finito**

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

Occorre presentare il tipo di 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 e una specifica di utilizzazione, onde giustificare il periodo di validità del prodotto in seguito all'apertura iniziale del recipiente (prelievo della prima dose).

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

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

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

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

▼ **M2**

Occorre fornire l'impegno assunto in merito alla stabilità e un riassunto del protocollo.

**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 medicamentosi), 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 medicamentosi fabbricati a partire da tali premiscele conformemente al modo di utilizzazione raccomandato.

**PARTE 3: PROVE DI INNOCUITÀ E STUDIO DEI RESIDUI**

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera j), secondo e quarto trattino, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

**A. Prove di innocuità****CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE**

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

- a) la potenziale tossicità del medicinale veterinario e i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni d'impiego prevista negli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;
- b) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti negli alimenti ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale degli alimenti;
- c) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale veterinario comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;
- d) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale veterinario comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione 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.

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

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come una sostanza attiva.

**1. Identificazione precisa del prodotto e della/e sua/e sostanza/e attiva/e**

- 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'impurità,
- composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze,
- descrizione delle proprietà fisiche,
- punto di fusione,

**▼ M2**

- punto di ebollizione,
- pressione di vapore,
- solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura,
- densità,
- spettri di rifrazione, rotazione, ecc.,
- formulazione del prodotto.

**2. Farmacologia**

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale veterinario produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il farmaco, devono essere trattati nella parte 4.

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

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e da tutte le osservazioni pertinenti effettuate durante le prove cliniche sull'animale di destinazione.

**2.1. Farmacodinamica**

Occorre fornire informazioni sul meccanismo d'azione della/e sostanza/e attiva/e, come pure informazioni sugli effetti farmacodinamici primari e secondari, onde consentire di comprendere meglio eventuali effetti negativi negli studi realizzati sugli animali.

**2.2. Farmacocinetica**

Occorre fornire dati sulla sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono nelle specie utilizzate per gli studi tossicologici, in particolare in merito all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione di tali sostanze. I dati vengono correlati ai risultati sul rapporto dose/effetto degli studi farmacologici e tossicologici, al fine di determinare gli adeguati livelli di esposizione. Un raffronto con i dati farmacocinetici ottenuti negli studi realizzati presso le specie di destinazione (parte 4, capo I, sezione A.2), vanno inclusi nella parte 4 al fine di valutare la pertinenza dei risultati ottenuti negli studi tossicologici riguardo alla tossicità per le specie di destinazione.

**3. Tossicologia**

La documentazione relativa alla tossicologia dev'essere conforme agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia per quanto riguarda l'approccio generale in materia di prove e gli orientamenti/linee guida per studi specifici. Tali orientamenti/linee guida riguardano:

- 1) prove di base richieste per tutti i nuovi medicinali veterinari da utilizzare su animali che producono alimenti, al fine di valutare l'innocuità dei residui presenti negli alimenti destinati al consumo umano;
- 2) prove supplementari eventualmente necessarie a motivo di preoccupazioni specifiche di ordine tossicologico, ad esempio quelle associate alla struttura, alla classe e al modo d'azione della/e sostanza/e attiva/e;
- 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/e sostanza/e attiva/e e non sul prodotto formulato. Ove siano necessari studi sul prodotto formulato, ciò viene precisato nel testo seguente.

**3.1. Tossicità per somministrazione unica**

Le prove di tossicità per somministrazione unica possono servire a conoscere:

- i possibili effetti di un iperdosaggio nelle specie di destinazione,
- i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo,
- le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

▼ **M2**

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, cioè, se è previsto che l'uomo possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale veterinario per inalazione o per contatto con la pelle, le vie di esposizione devono essere studiate.

### 3.2. *Tossicità per somministrazioni ripetute*

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

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 specie di animale di laboratorio. Tale studio può essere sostituito da uno studio riguardante l'animale di destinazione. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

Nel caso di sostanze o di medicinali veterinari destinati ad essere utilizzati su animali produttori di alimenti, le prove di tossicità per somministrazione ripetuta (90 giorni) vanno effettuate su una specie di roditori e su una specie di non roditori, al fine di individuare gli organi colpiti e i limiti tossicologici e di determinare le specie adeguate e le dosi da utilizzare in occasione delle prove di tossicità cronica, se del caso.

Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo. La sostanza di prova viene somministrata per via orale. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.

È utile in genere che la dose più alta sia scelta in modo da far comparire effetti tossici; il dosaggio minimo non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

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

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

### 3.3. *Tolleranza nelle specie di destinazione*

Occorre fornire un riassunto di tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate, di massima 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 varietà 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. *Esame della funzione riproduttiva*

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale veterinario 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 va effettuato sotto forma di studio della riproduzione riguardante più generazioni, al fine di rilevare eventuali effetti sulla riproduzione dei mammiferi. Tali effetti riguardano la fertilità maschile e femminile, l'accoppiamento, la concezione, l'impianto, la capacità di portare a termine una gravidanza, il parto, l'allattamento, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della progenie dalla nascita

▼ **M2**

allo svezzamento, la maturità sessuale e la funzione riproduttiva ulteriore della progenie in età adulta. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose. È utile che la dose più alta sia scelta in modo da far comparire 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 destinati ad essere utilizzati su animali che producono alimenti, occorre eseguire prove sulla tossicità dello sviluppo. Tali prove mirano a rilevare eventuali effetti negativi sulla femmina incinta e sullo sviluppo dell'embrione e del feto a seguito dell'esposizione della femmina, dall'impianto, attraverso la gestazione fino al giorno prima della nascita. Detti effetti negativi includono una tossicità maggiore rispetto a quella osservata presso femmine non incinte, la morte embriofetale, una crescita fetale alterata e modifiche strutturali del feto. È richiesto lo sviluppo di uno studio di tossicità nei ratti. A seconda dei risultati, potrebbe rivelarsi necessario uno studio su una seconda specie, conformemente agli orientamenti fissati.

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari non destinati ad essere utilizzati su animali produttori di alimenti, occorre eseguire uno studio della tossicità dello sviluppo in almeno una specie, che può essere la specie di destinazione, se il prodotto è destinato ad essere utilizzato su femmine eventualmente utilizzate per l'allevamento. Peraltro, qualora l'utilizzazione del medicinale veterinario comporti un'esposizione significativa degli utilizzatori, occorre svolgere studi standard di tossicità dello sviluppo.

### 3.5. Genotossicità

Occorre eseguire prove sul potenziale genotossico, al fine di individuare le modifiche 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 veterinario.

Una batteria standard di studi di genotossicità in vitro e in vivo va in genere effettuata per la/e sostanza/e attiva/e, conformemente agli orientamenti/linee guida fissati. In taluni casi può essere inoltre necessario studiare uno o più metaboliti che appaiono sotto forma di residui negli alimenti.

### 3.6. Cancerogenicità

La decisione di effettuare o meno studi sulla cancerogenicità deve basarsi sui risultati degli studi di genotossicità, i rapporti struttura-attività e le conclusioni degli studi di tossicità sistemica che potrebbero interessare gli studi a più lungo termine delle lesioni neoplastiche.

Occorre tener conto di qualsiasi specificità di specie conosciuta del meccanismo di tossicità, nonché qualsiasi differenza di metabolismo tra le specie utilizzate per le prove, le specie animali 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 18 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 veterinario destinato ad uso topico, si deve studiare l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per 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 veterinario da parte dell'animale, o
- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista un'esposizione dell'utilizzatore del medicinale veterinario per altre vie di somministrazione, ad esempio per via cutanea, o
- 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 sugli animali durante studi di tossicità per amministrazione ripetuta comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, un'immunosoppressione, una neurotossicità o una disfunzione en-

▼ **M2**

doctrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità differita. A seconda della natura del prodotto, può rivelarsi necessario condurre studi supplementari per valutare il meccanismo di base dell'effetto tossico o il potenziale di irritazione. Tali studi vengono 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 degli orientamenti/linee guida fissati.

#### 4.2. *Proprietà microbiologiche dei residui*

##### 4.2.1. Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Occorre studiare il rischio microbiologico potenziale presentato dai residui di prodotti antimicrobici per la flora intestinale dell'uomo, tenendo conto degli orientamenti/linee guida fissati.

##### 4.2.2. Eventuali 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 sugli esseri umani*

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 negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali negativi) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione dell'innocuità del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati di studi pubblicati; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi.

#### 4.4. *Sviluppo della resistenza*

Nel caso di medicinali veterinari, è necessario fornire dati relativi all'emergenza di batteri resistenti che possono avere ripercussioni sulla salute umana. Il meccanismo di sviluppo di una resistenza del genere è particolarmente importante al riguardo. Se del caso, occorre proporre misure miranti a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'utilizzazione prevista del medicinale veterinario.

La resistenza nel quadro di un'utilizzazione clinica del prodotto dev'essere trattata conformemente alla parte 4. Se del caso, è opportuno fornire un riferimento incrociato ai dati di cui alla parte 4.

### 5. **Sicurezza dell'utilizzatore**

Questa sezione include una discussione sugli effetti riscontrati nelle sezioni precedenti e li mette in rapporto con il tipo e l'ampiezza dell'esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione dei rischi.

### 6. **Valutazione del rischio ambientale**

#### 6.1. *Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né consistenti in organismi geneticamente modificati*

Occorre effettuare una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'utilizzazione del medicinale veterinario può causare all'ambiente e per individuare i rischi connessi a tali effetti. La valutazione deve altresì individuare tutte le misure precauzionali necessarie per ridurre tale rischio.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente agli orientamenti/linee guida convenuti. È inoltre necessario indicare nella valutazione l'eventuale esposizione dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a tale esposizione, tenendo conto degli aspetti seguenti:

- la specie animale di destinazione e il modo di utilizzazione proposto,
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti,

**▼M2**

— l'eliminazione del prodotto veterinario inutilizzato o di altri residui.

In una seconda fase è necessario effettuare ricerche complementari specifiche per quanto riguarda la sorte e gli effetti del prodotto su ecosistemi particolari, conformemente agli orientamenti/linee guida fissati. A tal fine occorre tener conto dell'ampiezza dell'esposizione del prodotto all'ambiente nonché delle informazioni sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche della/e sostanza/e interessata/e, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove richieste dalla presente direttiva.

*6.2. Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati*

Nel caso di un prodotto veterinario contenente o consistente in organismi geneticamente modificati, la domanda dev'essere accompagnata dai documenti di cui all'articolo 2 e alla parte C della direttiva 2001/18/CE.

**CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI**

Il dossier delle prove di innocuità deve includere i seguenti elementi:

- 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,
- una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti realizzati conformemente alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 2004/10/CE può portare alla valutazione globale dei rischi.

Ogni rapporto di studio deve includere:

- una copia del piano di studio (protocollo),
- una dichiarazione di conformità alle buone prassi di laboratorio, se del caso,
- una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati,
- una descrizione e una giustificazione del sistema di prove,
- una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente dettagliati da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore,
- una valutazione statistica dei risultati, se del caso,
- una discussione dei risultati con osservazioni sugli effetti osservati o meno e su qualsiasi risultato insolito,
- una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio del profilo di innocuità della sostanza attiva e la valutazione dei potenziali rischi che i residui rappresentano per l'uomo.

**B. Prove 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 <sup>(1)</sup>.

Lo studio della deplezione dei residui si prefigge di determinare in quali condizioni e in quale misura residui, derivanti da tessuti edibili o da uova, latte o miele proveniente da animali trattati, possano persistere negli alimenti prodotti a partire da tali 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 veterinario, 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;

<sup>(1)</sup> GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1.

▼ **M2**

- 2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale degli alimenti;
- 3) la sufficiente convalida del/i metodo/i analitico/i utilizzato/i nel quadro dello 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)*

Occorre fornire 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 veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o una formulazione, con caratteristiche comparabili a quelli del prodotto finale, dal punto di vista della biodisponibilità, dev'essere somministrato alle specie animali di destinazione alla dose massima raccomandata.

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

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

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

*2.2. Deplezione dei residui*

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

È necessario determinare, utilizzando metodiche analitiche validate, le quantità di residui in un numero sufficiente di volte dopo che l'animale sottoposto alla prova ha ricevuto la dose finale del medicinale veterinario; devono essere precisate le modalità tecniche, l'affidabilità e la sensibilità dei metodi usati.

**3. Metodo di analisi dei residui**

È necessario descrivere in dettaglio il/i metodo/i analitico/i utilizzato/i nello/gli studio/i di deplezione dei residui e della sua/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 dev'essere presentato in un formato riconosciuto a livello internazionale.

▼ **M2****CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI****1. Identificazione del prodotto**

È necessario fornire un'identificazione del/i medicinale/i veterinario/i utilizzato/i nelle prove, compresi:

- composizione,
- risultati delle prove fisiche e chimiche (efficacia e purezza) del/i lotto/i interessato/i;
- identificazione del lotto,
- relazione con il prodotto finale,
- attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta,
- posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta.

Il dossier di prova 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 altro tipo di studio,
- un esposto del contributo che eventuali studi precedenti a quelli realizzati conformemente alle buone prassi 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 prassi di laboratorio, se del caso,
- 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 del caso,
- una discussione dei risultati,
- una discussione obiettiva 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, paragrafo 3, lettera j), terzo trattino, 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 prodotto.

**A. Farmacologia****A.1. Farmacodinamica**

È necessario caratterizzare gli effetti farmacodinamici della/e sostanza/e attiva/e inclusa/e nel medicinale veterinario.

Anzitutto occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici che sono alla base delle applicazioni pratiche raccomandate. I risultati vanno espressi sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre), e, possibilmente, in confronto con sostanze ad attività ben

▼ **M2**

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 prodotto (ad esempio, via di somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

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

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

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

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

#### A.2. *Sviluppo della resistenza*

Se del caso, per i medicinali veterinari è necessario fornire dati relativi all'emergenza di organismi resistenti sul piano clinico. Il meccanismo di sviluppo di una resistenza del genere è particolarmente importante al riguardo. Il richiedente deve proporre misure miranti a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'utilizzazione prevista del medicinale veterinario.

Se del caso occorre fare riferimenti ai dati di cui alla parte 3.

#### A.3. *Farmacocinetica*

Per le nuove sostanze attive è necessario, nel quadro della valutazione dell'innocuità e dell'efficacia clinica del medicinale veterinario, disporre dei dati farmacocinetici fondamentali.

Gli obiettivi degli studi farmacocinetici nelle specie animali di destinazione possono essere divisi in tre campi principali:

- 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, raffronto della cinetica tra specie diverse di destinazione e ricerca di eventuali differenze di specie che hanno un'incidenza sull'innocuità e sull'efficacia del medicinale veterinario.

Nelle specie animali di destinazione, gli studi farmacocinetici sono, di norma, necessari per completare gli studi farmacodinamici e per determinare regimi posologici efficaci (via e sito di somministrazione, dose, frequenza, numero di somministrazioni, ecc.). È possibile che siano necessari studi farmacocinetici supplementari per determinare regimi posologici in funzione di alcune variabili della popolazione.

Ove studi farmacocinetici siano stati presentati nel quadro della parte 3, occorre farvi riferimento.

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

**▼ M2**

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

- in caso di confronto di un medicinale veterinario di nuova composizione con una specialità esistente,
- se del caso, per il raffronto tra un nuovo metodo o via di somministrazione e un altro/un'altra esistente.

**B. Tolleranza nelle specie animali di destinazione**

Occorre studiare la tolleranza locale e sistemica del medicinale veterinario sulle specie animali di destinazione. Tali studi si prefiggono di caratterizzare i segni di intolleranza e di fissare un margine adeguato di sicurezza utilizzando la/e via/e raccomandata/e di somministrazione. Ciò è possibile aumentando la dose terapeutica e/o la durata del trattamento. La relazione in merito alle prove deve contenere particolari di tutti gli effetti farmacologici previsti e di tutte le reazioni negative.

**CAPO II: REQUISITI CLINICI****1. Principi generali**

Obiettivo delle prove cliniche è quello di dimostrare o di supportare l'effetto del medicinale veterinario dopo somministrazione secondo un regime posologico proposto per la via di somministrazione proposta e di precisare le sue indicazioni e controindicazioni in funzione della specie, dell'età, della razza e del sesso, delle sue modalità di impiego e dei suoi effetti negativi eventuali.

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

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove cliniche controllate). I dati ottenuti sull'efficacia dovranno essere comparati con quelli riguardanti le specie animali di destinazione che hanno ricevuto un medicinale veterinario autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni nelle stesse specie animali di destinazione oppure un placebo o addirittura nessun trattamento. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.

Salvo giustificativo, per il modello di protocollo, l'analisi e la valutazione delle prove cliniche vanno utilizzati principi statistici riconosciuti.

In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile, si dovrà 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 animali 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 di prova particolareggiato.

Salvo giustificativo contrario, le prove cliniche di campo devono essere condotte conformemente ai principi fissati dalle buone prassi cliniche.

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

Ad eccezione delle prove di campo svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 55, 56 e 57 si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie sul terreno. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie di campo».

▼ **M2****CAPO III: INFORMAZIONI E DOCUMENTI**

Il dossier sull'efficacia deve includere tutti i documenti relativi alle prove pre-cliniche e cliniche e/o i risultati delle prove, favorevoli o meno al medicinale veterinario, per consentire una valutazione globale obiettiva del rapporto rischi/benefici del prodotto.

**1. Risultati delle prove precliniche**

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

- a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;
- b) delle prove che mettono in evidenza il meccanismo farmacodinamico su cui è fondato l'effetto terapeutico;
- c) delle prove attestanti i principali profili farmacocinetici;
- d) delle prove attestanti la sicurezza dell'animale di destinazione;
- e) delle prove riguardanti lo studio della resistenza.

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

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

- a) un sommario;
- b) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;
- c) la valutazione statistica dei risultati, se del caso;
- d) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario.

Occorre giustificare l'assenza totale o parziale di uno di tali dati.

**2. Risultati delle prove cliniche**

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

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

- a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
- b) luogo e data del trattamento; nome e indirizzo del proprietario degli animali;
- c) informazioni sul protocollo di prova clinica, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- d) modi di gestione e di alimentazione degli animali, con indicazione della composizione dei mangimi e della natura e della quantità di eventuali additivi alimentari;
- e) anamnesi quanto più completa 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 veterinario utilizzato nella prova clinica e dei risultati delle prove fisiche e chimiche del/i lotto/i interessato/i;
- i) posologia del medicinale veterinario, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);
- j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;
- k) tutte le precisazioni sugli altri medicinali veterinari somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;

**▼M2**

- l) tutti i risultati delle prove cliniche, compresa una descrizione completa dei risultati in base ai criteri e ai parametri di efficienza specificati nel protocollo di prova clinica e i risultati delle analisi statistiche, se del caso;
- m) tutte le informazioni relative agli eventi imprevisti constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa-effetto;
- n) se del caso, incidenza sulla resa utile degli animali;
- o) incidenza sulla qualità degli alimenti ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali veterinari 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 di massa specifica.

L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui alle lettere da a) a p) deve essere giustificata.

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

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 ceppo, età e sesso;
- b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
- c) per gli animali di controllo precisare se:
  - siano stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico, o
  - abbiano ricevuto un placebo, o
  - abbiano ricevuto un altro medicinale veterinario autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni di utilizzazione che le stesse specie animali di destinazione, o
  - abbiano ricevuto la stessa sostanza attiva in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;
- d) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
- e) le osservazioni circa l'incidenza sulla resa utile degli animali, se del caso;
- f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa delle loro età, delle loro condizioni di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione, o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;
- g) una valutazione statistica dei risultati.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali sull'efficacia e sull'innocuità del medicinale veterinario 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 alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle delle sue sostanze attive somministrate separatamente.

## TITOLO II

**REQUISITI PER I MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA**

Fatte salve le disposizioni specifiche di cui alla legislazione comunitaria in merito al controllo e all'eradicazione di malattie animali contagiose specifiche, le disposizioni seguenti si applicano ai medicinali veterinari ad azione immunologica, eccetto quando i prodotti sono destinati ad essere utilizzati in alcune specie o con indicazioni specifiche quali definite al titolo III e negli orientamenti pertinenti.

▼ **M2**PARTE 1: *SINTESI DEL FASCICOLO*

## A. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

Il medicinale veterinario ad azione immunologica, oggetto della domanda, è identificato dal nome e dal nome della/e sostanza/e attiva/e, come pure dall'attività biologica, dall'efficacia o dal titolo, dalla forma farmaceutica, dalla via e dal metodo di adeguata somministrazione e da una descrizione della presentazione finale del prodotto, inclusi imballaggio, etichettatura e foglietto illustrativo. I diluenti possono essere confezionati con i flaconi di vaccino oppure a parte.

Occorre includere nel dossier le informazioni riguardo ai diluenti necessari alla preparazione del vaccino finale. Un medicinale veterinario ad azione immunologica è considerato come un prodotto unico, anche se più diluenti sono necessari 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, se del caso, i campioni presentati.

Occorre allegare alle informazioni amministrative copie di un documento che attesti che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari ad azione immunologica, conformemente all'articolo 44. Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare un elenco dei paesi in cui l'autorizzazione è stata concessa e un elenco dei paesi in cui una richiesta è stata presentata o rifiutata.

## B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

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

Conformemente al titolo V della presente direttiva occorre presentare una proposta di testo per l'etichettatura della confezione primaria o dell'imballaggio esterno, nonché un foglietto illustrativo, se richiesto in base all'articolo 61. Inoltre il richiedente deve fornire uno o più campioni o modelli della/e presentazione/i finale/i del medicinale veterinario in almeno una delle lingue ufficiali dell'Unione europea; il modello può essere fornito in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo dell'autorità competente.

## C. RIASSUNTI DETTAGLIATI E CRITICI

Ogni riassunto dettagliato e critico di cui all'articolo 12, paragrafo 3, secondo comma, va elaborato alla luce dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Esso contiene una valutazione delle varie prove, che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti i punti pertinenti per la valutazione della qualità, dell'innocuità e dell'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Esso fornisce i risultati dettagliati delle prove effettuate e dei riferimenti bibliografici esatti.

Tutti i dati importanti devono essere riassunti in un'appendice dei riassunti dettagliati e critici, nei limiti del possibile in forma tabellare o grafica. I riassunti dettagliati e critici devono contenere precisi riferimenti incrociati alle informazioni contenute nella documentazione principale.

I riassunti dettagliati e critici devono essere firmati e datati e accompagnati da informazioni sui titoli, sulla formazione e sull'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/MICROBIOLOGICHE (QUALITÀ)*

Tutte le procedure di prova devono soddisfare i criteri necessari di analisi e di controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito e devono rappresentare procedure convalidate. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida. Il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La

**▼M2**

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 di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea europea. Le preparazioni e i materiali 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/e sostanza/e attiva/e,
- dei componenti degli adiuvanti,
- dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsio-nanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.,
- dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme al prodotto. Se tali strumenti non sono forniti insieme al medicinale veterinario ad azione immunologica, occorre fornire le relative informazioni circa lo strumento, ove ciò si riveli necessario per la valutazione del prodotto.

##### 2. Terminologia usuale

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

- per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea 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 dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

##### 3. Composizione quantitativa

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

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

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

▼ **M2****4. Sviluppo del prodotto**

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei componenti e dei recipienti, corredata di dati scientifici sullo sviluppo del prodotto. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

**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, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi 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 tappe principali del processo di fabbricazione, nonché una convalida dell'intero processo di fabbricazione, accompagnate dai risultati ottenuti su 3 lotti consecutivi prodotti utilizzando il metodo descritto,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità per ogni lotto di prodotto finito,
- un'indicazione di tutte le sostanze utilizzate nelle varie tappe, incluse quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione,
- informazioni sulla miscelazione, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate,
- indicazione degli stadi della produzione durante i 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 elencate in appresso.

**1. Materie prime descritte nelle farmacopee**

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutte le materie prime che vi figurano.

Per gli altri prodotti, ciascuno Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera i). In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

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

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 ai requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specificazione o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro sia insufficiente

▼ **M2**

a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere più adeguate specificazioni dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La presunta insufficienza verrà comunicata alle autorità responsabili della farmacopea in questione.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella Farmacopea europea, né in una farmacopea 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, essi devono soddisfare le disposizioni delle monografie interessate, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea europea. Le prove effettuate devono essere adeguate alla materia prima.

Spetta al richiedente fornire una documentazione attestante che le materie prime e la fabbricazione del medicinale veterinario rispettano le prescrizioni dei «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani 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.

## 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, vanno indicati l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

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

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

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

- descrizione dettagliata circa l'origine delle sostanze,
- descrizione dettagliata di qualsiasi trattamento, purificazione e inattivazione applicati accompagnata da dati circa la convalida dei processi utilizzati e dei controlli durante la fabbricazione,
- descrizione dettagliata circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

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

**▼M2**

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 ai «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani 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.

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 sostanza, 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 coerenza del processo di fabbricazione e il prodotto finale.
2. Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione deve essere controllata nel corso della fabbricazione di ogni lotto subito dopo, per quanto possibile, il 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 di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento di carattere chimico e biologico 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, ogniqualevolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o chimiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, viscosità, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

**2. Identificazione della/e sostanza/e attiva/e**

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

**▼M2****3. Titolo o efficacia del lotto**

Occorre procedere alla quantificazione della sostanza attiva in ciascuno dei lotti onde dimostrare che l'efficacia o titolo consente di garantire l'innocuità ed 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 innocuità**

Indipendentemente dai risultati delle prove presentati conformemente alla parte 3 del presente titolo (prove di innocuità), occorre fornire informazioni sulle prove di innocuità dei lotti. Tali prove consistono, di preferenza, 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. Ove un numero sufficiente di lotti consecutivi di fabbricazione siano stati prodotti e riscontrati conformi alla prova, non è necessario, per il benessere dell'animale, applicare la prova abituale di innocuità.

**7. Prova della sterilità e della purezza**

Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti estranei o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di fabbricazione. Ove vengano applicate per ogni lotto meno prove di quelle richieste dalla Farmacopea europea, le prove effettuate saranno fondamentali per la conformità alla monografia. Occorre comprovare che, ove testato integralmente secondo la monografia, il medicinale veterinario ad azione immunologica rispetta 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 finale 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, paragrafo 3, lettere f) e i), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; tali prove devono essere sempre studi in tempo reale e devono, inoltre, riguardare un numero sufficiente di lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nonché su prodotti conservati nel/nei recipiente/i finale/i; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto alle condizioni di conservazione raccomandate.

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

**▼M2**

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 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 similari prodotti dallo stesso fabbricante.

## H. ALTRE INFORMAZIONI

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario ad azione immunologica non contemplate dalle sezioni precedenti.

### PARTE 3: *PROVE DI INNOCUITÀ*

#### A. INTRODUZIONE E PRESCRIZIONI GENERALI

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

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

Le prove di innocuità devono essere effettuate sulle specie di destinazione. La dose da utilizzare dev'essere la quantità di prodotto raccomandato per l'utilizzazione, mentre il lotto utilizzato per le prove di innocuità viene prelevato da un lotto o da lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della domanda.

Qualora un medicinale veterinario ad azione immunologica contenga organismi viventi, la dose da utilizzare nelle prove di laboratorio di cui alle sezioni B.1 e B.2 dev'essere la quantità del prodotto contenente il titolo massimo. Se del caso, la concentrazione dell'antigene può essere adeguata in modo da ottenere la dose richiesta. Per i vaccini inattivati la dose da utilizzare è la quantità raccomandata per l'utilizzazione contenente il massimo tenore di antigeni, salvo motivazione contraria.

La documentazione relativa all'innocuità va utilizzata per la valutazione dei rischi potenziali che potrebbero derivare dall'esposizione degli esseri viventi al medicinale veterinario, 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 del caso, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

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

Questo studio può far parte dello studio sulle dosi ripetute di cui al punto 3 oppure tralasciato se i risultati dello studio sul sovradosaggio non hanno fatto registrare segni di reazioni sistemiche o locali.

▼ **M2****2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva**

Soltanto i medicinali veterinari ad azione immunologica richiedono una prova sul sovradosaggio.

Un sovradosaggio del medicinale veterinario ad azione immunologica viene somministrato per ogni via di somministrazione raccomandata agli animali delle categorie più sensibili della specie di destinazione, a meno che non venga motivata la selezione della via più sensibile di altre simili. In caso di medicinali veterinari ad azione immunologica somministrati per iniezione, la dose e la/le via/e di somministrazione viene scelta per tener conto del volume massimo che può essere somministrato per ogni iniezione. Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni dalla somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri criteri obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Se del caso, questi studi includono esami post mortem macroscopici e microscopici del sito di iniezione, qualora ciò non sia stato effettuato 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 di un modello di base di vaccinazione, occorre effettuare uno studio sulla somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare eventuali effetti negativi derivanti da tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco (ad esempio, determinate razze, gruppi di età), mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

**4. Esame della funzione riproduttiva**

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

Questi studi possono formare parte degli studi sull'innocuità di cui ai punti 1, 2, 3 o degli studi sul terreno di cui alla sezione C.

**5. Esame delle funzioni immunologiche**

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

**6. Requisiti speciali per i vaccini vivi****6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino**

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

**6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato**

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo (se del caso). Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi ai sensi della direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup> da utilizzare per animali che producono alimenti, tali studi devono tenere in particolare conto della persistenza dell'organismo sul sito di iniezione.

<sup>(1)</sup> GU L 325 del 12.12.2003, pag. 31.

▼ **M2****6.3. Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati**

La tendenza alla virulenza può essere esaminata con la semenza di partenza. 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 dev'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 che l'organismo sparisca più presto dagli animali sottoposti a prova. Ove l'organismo non sia in grado di replicare adeguatamente, occorre effettuare nella specie di destinazione quanti più passaggi possibile.

**6.4. Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino**

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

**6.5. Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici**

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

**7. Sicurezza dell'utilizzatore**

Questa sezione comprende una discussione degli effetti rilevati nelle sezioni precedenti e li mette in relazione con il tipo e l'ampiezza 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. Peraltro, qualora nella fabbricazione del medicinale veterinario ad azione immunologica vengano utilizzati coadiuvanti e/o conservanti, occorre tener conto della possibilità che eventuali residui restino negli alimenti. Se del caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.

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

**9. Interazione**

Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali veterinari ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'innocuità dell'associazione e descrivere eventuali interazioni conosciute con medicinali veterinari.

**C. STUDI IN CAMPO**

Salvo giustificazione, i risultati di studi di laboratorio devono essere completati da dati ricavati da studi in campo, utilizzando lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Negli stessi studi in campo occorre studiare tanto l'innocuità 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 prodotto può provocare sull'ambiente e di scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente agli orientamenti/linee guida fissati. Occorre indicare l'esposizione eventuale dell'ambiente al prodotto e il livello di rischio associato a una tale esposizione, tenendo in particolare conto degli aspetti seguenti:

- delle specie animali di destinazione e delle modalità di impiego proposte,
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali,
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti,
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

**▼M2**

In caso di agenti immunologici del vaccino vivo che potrebbero essere zoonotici, è necessario valutare il rischio per gli esseri umani.

Se le conclusioni della prima fase indicano la possibilità di un'esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il/i rischio/i potenziale/i che il medicinale veterinario può comportare per l'ambiente. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (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 veterinari che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, la domanda dev'essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 2 e alla parte C della direttiva 2001/18/CE.

### 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 da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

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

Salvo giustificazione contraria, le prove sul terreno devono essere effettuate conformemente ai principi fissati della buona pratica clinica.

Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in alimenti. 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 55, 56 e 57 si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

#### CAPO II

##### A. Requisiti generali

1. La scelta degli antigeni o agenti immunologici 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 reali, in particolare con animali testimoni non trattati.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti. L'investigatore deve dimostrare la validità di tutte le tecniche interessate.

**▼ M2**

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

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino (se del caso). Salvo giustificazione, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e supportate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del medicinale veterinario ad azione immunologica o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose impiegata deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata nelle modalità di utilizzazione e il lotto utilizzato per le prove di efficacia dev'essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 della 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'utilizzazione concomitante o simultanea può essere autorizzata purché sia supportata da studi adeguati.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.
9. Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infettati (vaccini marcatori) e per i quali le dichiarazioni di efficacia si basano su prove diagnostiche in vitro, occorre fornire dati sufficienti su tali prove per consentire un'adeguata valutazione della presunta natura connessa alla proprietà dei marcatori.

**B. Prove di laboratorio**

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali il «challenge» è realizzato devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo del «challenge» e la sua pertinenza.

Salvo giustificazione, per i vaccini vivi occorre utilizzare lotti con il minimo titolo o efficacia. Per gli altri prodotti occorre utilizzare, salvo giustificazione, lotti con il minimo contenuto attivo.

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

**C. Sperimentazioni in campo**

1. Salvo giustificazione, i risultati delle prove di laboratorio vanno completati con dati di studi in campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nello stesso studio in campo occorre esaminare tanto l'innocuità quanto l'efficacia.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

**▼ M2**PARTE 5: *INFORMAZIONI E DOCUMENTI*

## A. INTRODUZIONE

Il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 3 e 4, nonché un sommario e citazioni bibliografiche dettagliate. Tale sommario deve contenere una discussione obiettiva di tutti i risultati ottenuti e condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Occorre indicare e discutere qualsiasi omissione di prove.

## B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

- 1) un sommario;
- 2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;
- 3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie 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 posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati e della relativa motivazione;
- 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 prodotto di prova oppure un altro prodotto 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 valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie, ecc.;
- 7) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;
- 8) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;
- 9) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
- 10) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- 11) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;
- 12) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

## C. STUDI IN CAMPO

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

- 1) un sommario;
- 2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;
- 3) luogo e data di somministrazione, codice di identità che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario del/degli animale/i;
- 4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;
- 5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

▼ **M2**

- 6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli a controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
- 7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;
- 8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;
- 9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;
- 10) incidenza sulla resa utile 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 degli effetti collaterali negativi osservati;
- 13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;
- 14) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi dal prodotto in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;
- 15) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

**PARTE 6: RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

I riferimenti bibliografici citati nel riassunto di cui alla parte 1 devono essere oggetto di un elenco dettagliato; vanno fornite copie.

**TITOLO III****REQUISITI PER DOMANDE SPECIFICHE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****1. Medicinali veterinari generici**

Le domande basate sull'articolo 13 (medicinali veterinari generici) contengono i dati di cui alle parti 1 e 2 del titolo I del presente allegato, una valutazione dei rischi per l'ambiente e dati attestanti che il medicinale ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale veterinario di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. Se il medicinale veterinario di riferimento è un medicinale biologico, occorre rispettare le condizioni di documentazione di cui alla sezione 2 per medicinali veterinari biologici simili.

Per i medicinali veterinari generici i riassunti dettagliati e critici relativi all'innocuità e all'efficacia devono concentrarsi in particolare sui seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile,
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto 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 agli orientamenti/linee guida fissati,
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente; tali dati includono la prova che non vi è una modifica delle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche della parte terapeuticamente attiva e/o della tossicità, che potrebbe influenzare il profilo innocuità/efficacia.

▼ **M2**

Ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota 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 studi complementari.

Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, subcutanea o transdermica, occorre fornire i seguenti dati supplementari:

- la prova che l'equivalenza o meno della deplezione dei residui a partire dal sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla deplezione dei residui,
- la prova della tolleranza presso l'animale destinatario sul sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla tolleranza degli animali di destinazione.

## 2. Medicinali veterinari di origine biologica simili

Conformemente all'articolo 13, paragrafo 4, ove un medicinale veterinario di origine biologica simile a un medicinale veterinario di origine biologica di riferimento non soddisfa le condizioni figuranti nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non devono limitarsi alle parti 1 e 2 (dati farmaceutici, chimici e biologici), completati da dati relativi alla bioequivalenza e alla biodisponibilità. In questo caso, occorre fornire dati supplementari, in particolare circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto.

- Il tipo e la quantità di dati supplementari (tossicologici, altri dati sull'innocuità e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.
- A motivo della diversità dei medicinali veterinari di origine biologica, l'autorità competente determina gli studi necessari previsti nelle parti 3 e 4, tenendo conto del carattere specifico di ognuno dei medicinali veterinari di origine biologica.

I principi generali da applicare saranno trattati in orientamenti/linee guida da adottare da parte dell'Agenzia, tenendo conto delle caratteristiche del medicinale veterinario di origine biologica interessato. Se il medicinale veterinario di origine biologica di riferimento ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

## 3. Medicinali di impiego veterinario ben noto

Per i medicinali veterinari la/e cui sostanza/e attiva/e ha/hanno avuto un «impiego veterinario ben noto» ai sensi dell'articolo 13 *bis* e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta le parti 1, 2 e 3 descritte nel titolo I del presente allegato.

Per le parti 3 e 4 una bibliografia scientifica particolareggiata deve coprire tutti gli aspetti dell'innocuità e dell'efficacia.

Per dimostrare l'impiego veterinario ben noto, vanno applicate le regole specifiche di cui sotto.

3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale veterinario sono d'impiego veterinario ben noto 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.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego ben noto di sostanze diverse. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego veterinario ben noto è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale veterinario.

3.2. La documentazione presentata dal richiedente deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione dell'innocuità e/o dell'efficacia del prodotto per l'indicazione proposta sulla specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o far

▼ **M2**

riferimento a uno studio bibliografico adeguato, tenendo conto degli studi di pre e post-immissione in commercio e a una letteratura scientifica pubblicata relativa all'esperienza sotto forma di studi epidemiologici e, in particolare, di studi epidemiologici comparativi. Viene presentata tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego veterinario ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

- 3.3. Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.
- 3.4. I riepiloghi dettagliati e critici relativi alla sicurezza e all'efficacia devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
- 3.5. L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti le attribuiscono particolare importanza.

#### 4. **Medicinali veterinari ad associazione**

Per le domande basate sull'articolo 13 *ter*, occorre presentare, per i medicinali veterinari ad associazione, un dossier comprendente le parti 1, 2, 3 e 4. Non è necessario fornire studi sull'innocuità e sull'efficacia di ogni sostanza attiva. È possibile peraltro includere informazioni sulle sostanze individuali nella domanda relativa a un'associazione fissa. La fornitura dei dati per ogni sostanza attiva, insieme agli studi richiesti sull'innocuità per l'utilizzatore, gli studi di deplezione dei residui e gli studi clinici sull'associazione fissa possono essere considerati un'idonea giustificazione dell'omissione di dati sull'associazione, in considerazione del benessere dell'animale e dell'inutile sperimentazione sugli animali, a meno che si sospetti che vi sia un'interazione atta ad aumentare la tossicità. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

#### 5. **Domande con consenso informato**

Le domande basate sull'articolo 13 *quater* 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 medicinale in questione. In questo caso non è necessario fornire riassunti dettagliati e critici sulla qualità, sull'innocuità e sull'efficacia.

#### 6. **Documentazione per domande in circostanze eccezionali**

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa fatti salvi alcuni obblighi specifici che esigono dal richiedente di introdurre procedure specifiche, in particolare riguardo all'innocuità e all'efficacia del medicinale veterinario ove, come disposto dall'articolo 26, paragrafo 3, della presente direttiva, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'efficacia e sull'innocuità nelle normali condizioni di impiego.

L'identificazione dei requisiti essenziali per tutte le domande menzionate in questa sezione deve formare oggetto di orientamenti/linee guida da adottare da parte dell'Agenzia.

#### 7. **Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio**

Le domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio sono domande nelle quali la/e parte/i 3 e/o 4 del dossier si riferiscono a studi sull'innocuità e sull'efficacia effettuati dal richiedente, come pure a riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme 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.

▼ **M2**

## TITOLO IV

**REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI PARTICOLARI**

Questa parte presenta i requisiti specifici di medicinali veterinari identificati in base alla natura delle sostanze attive contenute.

1. *MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA*

## A. MASTER FILE DELL'ANTIGENE DEL VACCINO (VACCINE ANTIGEN MASTER FILE)

Per medicinali veterinari ad azione immunologica particolari 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 autonoma del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino, che contiene tutte le relative informazioni sulla qualità di ciascuna delle sostanze attive che compongono tale medicinale veterinario. 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.

Orientamenti/linee guida scientifici circa la presentazione e la valutazione di un «Vaccine Antigen Master File» saranno adottati dall'Agenzia. La procedura di presentazione e di valutazione di un «Vaccine Antigen Master File» dovrà attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea», volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

## B. DOSSIER MULTICEPPO

Per alcuni medicinali veterinari ad azione immunologica (afta epizootica, influenza aviaria e febbre catarrale degli ovini) e in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive, è introdotto il concetto di dossier multiceppo.

Per dossier multiceppo si intende un unico dossier contenente i dati pertinenti necessari ad una valutazione scientifica unica e approfondita delle varie opzioni per quanto riguarda ceppi/associazione di ceppi, al fine di consentire l'autorizzazione di vaccini contro virus variabili a livello antigenico.

Orientamenti scientifici circa la presentazione e la valutazione di un dossier multiceppo saranno adottati dall'Agenzia. La procedura di presentazione e di valutazione di un dossier multiceppo dovrà attenersi alla guida pubblicata 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, paragrafo 8.

**Parte 2**

Le disposizioni della parte 2 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 18 nella registrazione semplificata di medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 17, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 19, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

a) *Terminologia*

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è conforme al titolo latino della Farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascuno Stato membro.

b) *Controllo delle materie prime*

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato, compresi i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito — allegati alla domanda

**▼ M2**

devono essere integrati da dati complementari sul materiale omeopatico di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto omeopatico finito. Ove sia presente un componente tossico, occorre controllarlo, se possibile, nella diluizione finale. Peraltro, qualora ciò non fosse possibile a motivo dell'elevata diluizione, il componente tossico va in genere controllato in una fase anteriore. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel prodotto finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella pertinente monografia della Farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) *Controlli del medicinale finito*

I requisiti generali di qualità si applicano ai medicinali veterinari omeopatici finiti. Qualsiasi eccezione dev'essere debitamente giustificata dal richiedente.

Vanno identificate e testate 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 finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) *Prove di stabilità*

Occorre dimostrare la stabilità del prodotto finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazione da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare 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 17, paragrafo 1, della presente direttiva 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 va giustificata: ad esempio, occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.



*ALLEGATO II*

PARTE A

**Direttive abrogate ed atti modificazioni successive**

**(articolo 96)**

- Direttiva 81/851/CEE del Consiglio (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 1)  
 Direttiva 90/676/CEE del Consiglio (GU L 373 del 31.12.1990, pag. 15)  
 Direttiva 90/677/CEE del Consiglio (GU L 373 del 31.12.1990, pag. 26)  
 Direttiva 92/74/CEE del Consiglio (GU L 297 del 13.10.1992, pag. 12)  
 Direttiva 93/40/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 31)  
 Direttiva 2000/37/CE della Commissione (GU L 139 del 10.6.2000, pag. 25)  
 Direttiva 81/852/CEE del Consiglio (GU L 317 del 6.11.1981, pag. 16)  
 Direttiva 87/20/CEE del Consiglio (GU L 15 del 17.1.1987, pag. 34)  
 Direttiva 92/18/CEE del Consiglio (GU L 97 del 10.4.1992, pag. 1)  
 Direttiva 93/40/CEE del Consiglio  
 Direttiva 1999/104/CE della Commissione (GU L 3 del 6.1.2000, pag. 18)

PARTE B

**Lista dei termini di attuazione nel diritto nazionale**

**(articolo 96)**

Direttiva	Termine di attuazione
Direttiva 81/851/CEE	9 ottobre 1983
Direttiva 81/852/CEE	9 ottobre 1983
Direttiva 87/20/CEE	1° luglio 1987
Direttiva 90/676/CEE	1° gennaio 1992
Direttiva 90/677/CEE	20 marzo 1993
Direttiva 92/18/CEE	1° aprile 1993
Direttiva 92/74/CEE	31 dicembre 1993
Direttiva 93/40/CEE	1° gennaio 1995
	1° gennaio 1998 (art. 1.7)
Direttiva 1999/104/CE	1° gennaio 2000
Direttiva 2000/37/CE	5 dicembre 2001

## ALLEGATO III

## TAVOLA DI CONCORDANZA

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1, punti 1 e 2	art. 1, punti 1 e 2	art. 1, par. 1			
art. 1, punto 3		art. 1, par. 2, secondo trattino			
art. 1, punto 4	art. 1, punto 3	art. 1, par. 1			
art. 1, punti 5 e 6		art. 1, par. 2, terzo e quarto trattino			
art. 1, punto 7				art. 1, par. 2	
art. 1, punto 8					art. 1, par. 1
art. 1, punto 9		art. 5, comma 3, punto 8			
art. 1, punti da 10 a 16		art. 42 ter, primo comma			
art. 1, punto 17		art. 50 bis, par. 1, secondo comma			
art. 1, punto 18		art. 16, par. 1			
art. 1, punto 19		art. 18, par. 1, nota a piè di pagina			
art. 2		art. 2, par. 1			
art. 3, punto 1, primo comma		art. 2, par. 2, primo trattino			
art. 3, punto 1, secondo comma		art. 2, par. 3			
art. 3, punto 2				art. 1, par. 3	
art. 3, punti 3 e 4	art. 1, punti 4 e 5 e art. 2, par. 3	art. 1, par. 1			
art. 3, punto 5		art. 2, par. 2, terzo trattino			
art. 3, punto 6		art. 1, punto 4			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 4, par. 1				art. 1, par. 4	
art. 4, par. 2		art. 3			
art. 5		art. 4, par. 1, primo comma			
art. 6		art. 4, par. 2, primo comma			
art. 7		art. 4, par. 1, secondo comma			
art. 8		art. 4, par. 1, terzo comma			
art. 9		art. 4, par. 3, primo comma			
art. 10, par. 1 e 2, secondo e terzo comma		art. 4, par. 4, primo e secondo comma			
art. 10, par. 2, terzo comma					art. 2, par. 1, secondo comma
art. 11		art. 4, par. 4, terzo comma			
art. 12, par. 1		art. 5, primo comma			
art. 12, par. 2		art. 5, secondo comma			
art. 12, par. 3, lettere da a) ad i)		art. 5, terzo comma, punti da 1 a 9	art. 1, primo comma		
art. 12, par. 3, lettera j)		art. 5, terzo comma, punto 10, primo comma			
art. 12, par. 3, lettere da k) a n)		Art. 5, terzo comma, punti da 11 a 14			
art. 13, par. 1		art. 5, terzo comma, punto 10, secondo comma			
art. 13, par. 2			art. 1, secondo comma		
art. 14		art. 5 bis			
art. 15, par. 1		art. 6			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 15, par. 2 e 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17, par. 1					art. 7, par. 1
art. 17, par. 2					art. 7, par. 3
art. 17, par. 3					art. 4, secondo comma
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, primo comma					art. 2, par. 3
art. 20, secondo comma					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 bis			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 ter			
art. 26, par. 1 e 2		art. 12			
art. 26, par. 3		art. 15, par. 2			
art. 27, par. 1		art. 14, par. 1, primo comma			
art. 27, par. 2		art. 14, par. 1, secondo comma			
art. 27, par. 3		art. 14, par. 2			
art. 27, par. 4 e 5		art. 14, par. 3 e 4			
art. 28		art. 15, par. 1			
art. 29		art. 13			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 30		art. 11			
art. 31, par. 1		art. 16, par. 1			
art. 31, par. 2		art. 16, par. 2	art. 2		
art. 31, par. 3		art. 16, par. 3			
art. 32, par. 1		art. 17, par. 3			
art. 32, par. 2		art. 17, par. 1			
art. 32, par. 3		art. 17, par. 2			
art. 32, par. 4		art. 17, par. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22, par. 1			
art. 38		art. 22, par. 2, 3 e 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 bis			
art. 41		art. 23 ter			
art. 42		art. 23 quater			
art. 43		art. 22, par. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 47		art. 28, par. 1			
art. 48		art. 28, par. 2			
art. 49		art. 28, par. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 bis			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55, par. 1		art. 30, par. 1, primo e secondo comma			
art. 55, par. 2		art. 30, par. 1, terzo comma			
art. 55, par. 3		art. 30, par. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58, par. 1, 2 e 3		art. 43			
art. 58, par. 4		art. 47			
art. 59, par. 1		art. 44			
art. 59, par. 2		art. 45			
art. 59, par. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61, par. 1		art. 48, primo comma			
art. 61, par. 2		art. 48, secondo comma			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 61, par. 3		art. 48, terzo comma			
art. 62		art. 49, primo comma			
art. 63		art. 50			
art. 64, par. 1					art. 2, par. 2
art. 64, par. 2					art. 7, par. 2
art. 65, par. 1		art. 50 bis, par. 1, primo e terzo comma			
art. 65, par. 2, 3 e 4		art. 50 bis, par. 2, 3 e 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4, par. 3, terzo comma			
art. 68		art. 1, par. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4, par. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42 sexies			
art. 73		art. 42 bis			
art. 74		art. 42 quater			
art. 75		art. 42 quinquies			
art. 76		art. 42 septies			
art. 77 par. 1		art. 42 octies			
art. 77 par. 2		art. 42 ter, secondo comma			
art. 78		art. 42 nonies			

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 79		art. 42 decies			
art. 80, par. 1		art. 34, primo e secondo comma			
art. 80, par. 2				art. 3, par. 1	
art. 80, par. 3		art. 34, terzo comma			
art. 81, par. 1		art. 35			
art. 81, par. 2				art. 3, par. 2	
art. 82				art. 3, par. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4, primo comma
art. 87		art. 38 bis			
art. 88			art. 2 bis		
art. 89		art. 42 undecies	art. 2 ter		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 bis			
art. 94		art. 40, 41 e 49 secondo comma			
art. 95		art. 4, par. 2, secondo comma			
art. 96	—	—	—	—	—
art. 97	—	—	—	—	—

Presente direttiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 98	—	—	—	—	—
allegato I			allegato		
allegato II	—	—	—	—	—
allegato III	—	—	—	—	—