SENATO DELLA REPUBBLICA

IX LEGISLATURA

(N. 1823)

DISEGNO DI LEGGE

presentato dal Ministro della Sanità

(DEGAN)

di concerto col Ministro di Grazia e Giustizia

(MARTINAZZOLI)

col Ministro dell'Industria, del Commercio e dell'Artigianato

(ALTISSIMO)

col Ministro dell'Agricoltura e delle Foreste

(PANDOLFI)

col Ministro del Bilancio e della Programmazione Economica

(ROMITA)

col Ministro delle Finanze

(VISENTINI)

e col Ministro del Tesoro

(GORIA)

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 14 MAGGIO 1986

Disciplina della produzione e della immissione in commercio dei medicinali veterinari

---

TIPOGRAFIA DEL SENATO (1750)

(*Sanità pubblica*)

ONOREVOLI SENATORI. — Il Consiglio delle Comunità economiche europee ha adottato due direttive (rispettivamente 81/851 e 81/852, in data 28 settembre 1981) in materia di medicinali veterinari, il cui recepimento nell'ordinamento nazionale degli Stati membri, e quindi anche per il nostro Paese, doveva aver luogo entro due anni dalla notifica dei provvedimenti comunitari, avvenuta il 9 ottobre 1981.

La materia trattata dalle due direttive riguarda in particolare i seguenti aspetti:

1) l'ambito di applicazione della normativa in argomento che concerne i medicinali veterinari, quali i medicinali destinati in senso lato agli animali, i medicinali veterinari prefabbricati, le premiscele per alimenti medicamentosi, secondo le definizioni date dalla disciplina comunitaria;

2) il regime autorizzativo per l'immissione in commercio dei detti medicinali, con particolare riferimento all'istruttoria delle domande di autorizzazione presentate dalle imprese;

3) le procedure inerenti all'adozione di un riconoscimento comunitario in materia di autorizzazioni nazionali su tali prodotti attraverso un apposito Comitato, denominato « per i medicinali veterinari », istituito presso la Commissione della CEE;

4) le norme generali sui requisiti minimi per la fabbricazione dei medicinali veterinari, nonchè quelle per la loro importazione dai Paesi terzi;

5) le indicazioni inerenti alla vigilanza e alle funzioni demandate alle autorità competenti degli Stati membri secondo i relativi ordinamenti;

6) le condizioni concernenti l'etichettatura ed i fogli illustrativi, allegati alle confezioni per ciascun medicinale veterinario;

7) le disposizioni di applicazione delle norme delle direttive e le misure transitorie, riguardanti in particolare il termine di adozione per gli Stati membri delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative (ventiquattro mesi dalla notifica del provvedimento comunitario avvenuta il 9 ottobre 1981), il periodo transitorio per le imprese già autorizzate alla produzione di medicinali veterinari in generale, nonchè quello per l'adeguamento delle condizioni di immissione in commercio per i singoli prodotti già autorizzati o registrati con le precedenti norme nazionali;

8) le norme — totalmente riportate nella recependa direttiva 81/852 — a contenuto esclusivamente tecnico inerenti ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate sui medicinali veterinari, richieste per l'autorizzazione all'immissione in commercio di ciascun medicinale veterinario, premiscela per alimenti medicamentosi o medicinale veterinario prefabbricato.

Sono esclusi dal campo di applicazione delle due direttive e quindi non trattati nel disegno di legge limitato alla sola normativa dalle stesse considerata:

1) i medicinali veterinari impiegati per instaurare un'immunità attiva, diagnosticare lo stato di immunità e provocare un'immunità passiva (cioè i vaccini, i sieri ed i prodotti allergodiagnostici); per tali prodotti continueranno ad avere validità, dopo l'adozione del presente disegno di legge di recepimento delle due predette direttive, le norme contenute nel testo unico delle leggi sanitarie del 1934 (regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265);

2) i medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;

3) i medicinali veterinari non preparati in anticipo e destinati ad un animale o ad un piccolo numero di animali (i cosiddetti prodotti galenici magistrali) che continueranno ad essere disciplinati dalle norme della farmacopea nazionale e dal detto testo unico.

Nell'ambito del presente disegno di legge, in aderenza alla normativa comunitaria sui medicinali veterinari nel cui quadro sono collocate, vengono armonizzate le disposizioni sulle premiscele per alimenti medicamentosi, che nell'ordinamento nazionale vigente sono contemplate come integratori medicati per mangimi dalla legge 8 marzo 1968, n. 399, concernente la disciplina della produ-

zione e del commercio dei mangimi. D'altro canto, le stesse recepende direttive comunitarie hanno razionalmente incluso tra i medicinali le premiscele per alimenti medicamentosi (o integratori medicati), avendo tali preparazioni caratteri sostanziali di specialità medicinali per uso veterinario.

La trasposizione nel disegno di legge in argomento dei contenuti normativi delle due direttive viene operata con una suddivisione dell'intera materia in 11 titoli, 53 articoli e 2 allegati, ravvisandosi di dover dare alla stessa, per l'intrinseca complessità, una sistemazione che risulti chiara ed organica e che consenta un facile e pratico coordinamento dell'articolato specie a fini applicativi, in relazione allo schema delle direttive stesse e secondo la più corrente prassi di tecnica legislativa coinvolgente problemi valutativi di elementi a carattere scientifico.

Talune disposizioni generali, per alcuni specifici settori, demandano l'integrazione normativa all'adozione di appositi decreti del Ministro della sanità, nella considerazione che tali settori per lo più possono subire modificazioni nel tempo con l'adeguamento ad esigenze poste dall'evoluzione tecnico-scientifica; modificazioni, non di rado, da tradurre in atti urgenti di disciplina comunitaria prima e di ordinamento nazionale poi, per cui l'uso del decreto assicura la tempestività di recepimento.

I settori per cui viene prevista l'adozione di decreti ministeriali di applicazione sono:

1) l'individuazione di requisiti minimi per locali ed attrezzature destinati alla fabbricazione di medicinali veterinari e di premiscele per alimenti medicamentosi;

2) la formulazione dell'elenco delle sostanze farmacologiche, consentite nella preparazione degli alimenti medicamentosi per animali, previsto dalla direttiva 81/851;

3) variazioni all'allegato A, concernente l'indicazione dei tipi di informazioni e di documentazione tecnica da richiedere a corredo di domande per autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari, che sostanzialmente corrispondono a contenuti normativi della seconda direttiva 81/852, relativa alle norme ed ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari;

4) variazioni all'allegato B, relativo a indicazioni per etichette, eccetera;

5) l'indicazione di eventuali condizioni e prescrizioni per medicinali veterinari individuali o gruppi di essi;

6) variazioni di norme per i rapporti con il Comitato per i medicinali veterinari della CEE;

7) fac-simile del registro per il deposito e la distribuzione controllata di particolari sostanze fondamentali per la preparazione di medicinali veterinari (antibiotici, ormoni, chemioterapici, eccetera).

Il quadro normativo del disegno di legge, sempre su indicazioni della direttiva 81/851, che demanda agli Stati membri l'adozione dei necessari provvedimenti di armonizzazione, è completato con alcune disposizioni inerenti alla vigilanza ed ai controlli presso gli stabilimenti di produzione e di commercio di medicinali veterinari, nonchè, per fini di tutela della salute pubblica, con norme riguardanti la vigilanza ed i controlli veterinari presso gli allevamenti, i macelli, le industrie di trasformazione dei prodotti di origine animale per la verifica dell'osservanza delle condizioni d'impiego per i medicinali, nonchè con quelle attinenti alla prevenzione della persistenza dei residui derivabili da detti medicinali.

In questo contesto vengono proposte talune regole per l'adeguamento, alle attuali esigenze nello specifico settore, delle norme della legge 23 dicembre 1978, n. 833, sul Servizio sanitario nazionale, e della legge 30 aprile 1962, n. 283, sulla disciplina igienico-sanitaria per gli alimenti.

Queste ultime disposizioni consentono controlli nella fase d'uso dei medicinali e nelle successive, specie a livello di macellazione e di trasformazione dei prodotti alimentari, integrate necessariamente, in funzione di una rilevante tutela pubblica dei consumatori da rischi di residui, rispetto alle condizioni poste a monte per la produzione e l'immissione in commercio dei medicinali veterinari.

DISEGNO DI LEGGE

TITOLO I

AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI

Art. 1.

1. La produzione, l'importazione e l'immissione in commercio dei medicinali veterinari sono disciplinate dalla presente legge, in attuazione delle direttive 81/851/CEE ed 81/852/CEE adottate dal Consiglio delle Comunità europee il 28 settembre 1981.

Art. 2.

1. Ai fini della presente legge è da intendere:

a) per medicinale, ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane ed animali, nonchè ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche;

b) per sostanza, qualsiasi materia di origine umana, animale, vegetale, chimica; quest'ultima sia naturale che di trasformazione e di sintesi;

c) per medicinale veterinario, qualsiasi medicinale destinato agli animali;

d) per specialità medicinale ad uso veterinario, ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in confezione particolare e destinato agli animali;

e) per medicinale veterinario prefabbricato, qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo e che non corrisponda alla

definizione delle specialità medicinali, immesso in commercio in una forma farmaceutica che può essere usata senza trasformazione;

f) per premiscela per alimenti medicamentosi o integratore medicato per mangimi, ogni medicinale veterinario precedentemente preparato e destinato alla produzione di alimenti medicamentosi per animali;

g) per alimenti medicamentosi, qualsiasi miscela di uno o più medicinali veterinari e di uno o più alimenti per animali preparata prima della immissione in commercio e al consumo e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione a motivo delle sue proprietà curative o preventive o delle altre proprietà dei medicinali indicate alla lettera *a*);

h) per alimento per animali, qualsiasi mangime di cui alla legge 15 febbraio 1963, n. 281, modificata dalla legge 8 marzo 1968, n. 399, e successive modificazioni.

Art. 3.

1. Le disposizioni della presente legge non si applicano:

a) ai medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;

b) ai medicinali veterinari omeopatici;

c) ai medicinali veterinari impiegati per instaurare una immunità attiva, diagnosticare lo stato di immunità e provocare una immunità passiva;

d) alle preparazioni magistrali dei medicinali veterinari in farmacia destinate ad un animale o ad un piccolo numero di animali.

2. Le disposizioni degli articoli seguenti non si applicano agli alimenti medicamentosi che tuttavia devono essere preparati utilizzando soltanto premiscele autorizzate ai sensi della presente legge e gli additivi incorporati in mangimi di cui alla legge 15 febbraio 1963, n. 281, e successive modificazioni.

TITOLO II

DISPOSIZIONI GENERALI RIGUARDANTI I PROCEDIMENTI DI AUTORIZZAZIONE PER LA FABBRICAZIONE, IMPORTAZIONE, CONSERVAZIONE E COMMERCIO DEI MEDICINALI VETERINARI

Art. 4.

1. Sono soggette ad autorizzazione da parte del Ministero della sanità le attività concernenti:

a) la fabbricazione e l'importazione dei medicinali per uso veterinario;

b) l'immissione in commercio di ogni medicinale veterinario.

2. Fatte salve le disposizioni particolari contenute nei titoli seguenti relative a ciascuna delle attività di cui al comma 1, la procedura per l'autorizzazione a svolgere le attività stesse è disciplinata dagli articoli del presente titolo.

3. Le autorizzazioni di cui al comma 1 sono accordate, negate o revocate con provvedimento del Ministro della sanità, previa istruttoria svolta dal Ministero stesso, che, a tal fine, si avvale degli organi consultivi di cui al comma 4 e dell'Istituto superiore di sanità.

4. Nelle materie disciplinate dalla presente legge sono organi consultivi il Consiglio superiore di sanità e la Commissione di cui all'articolo 5.

Art. 5.

1. La Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici per i medicinali veterinari è composta da:

a) il direttore generale dei servizi veterinari, che la presiede;

b) il direttore generale del servizio farmaceutico;

c) il direttore generale dell'igiene degli alimenti e la nutrizione;

d) il direttore generale dell'igiene pubblica;

e) il direttore generale della produzione agricola del Ministero dell'agricoltura e delle foreste;

f) il direttore generale della produzione industriale del Ministero dell'industrria, del commercio e dell'artigianato;

g) quattro esperti, rispettivamente, nelle discipline di farmacologia e tossicologia veterinaria, farmacologia e tossicologia umana, patologia clinica e terapia veterinaria, ispezione degli alimenti di origine animale;

h) tre esperti, designati dall'Istituto superiore di sanità, rispettivamente, in metodi di analisi, igiene degli alimenti, malattie infettive ed infestive degli animali;

i) due esperti, rispettivamente, in tecniche di alimentazione animale e medicazione delle razioni alimentari per gli animali, in tecniche delle preparazioni alimentari per uso umano;

l) due esperti, designati dagli istituti zooprofilattici sperimentali, in patologia degli allevamenti intensivi ed in epizootologia.

2. Le funzioni di segretario sono affidate ad un funzionario della carriera direttiva amministrativa del Ministero della sanità.

3. Il presidente può invitare a partecipare di volta in volta ai lavori della Commissione, senza diritto di voto, altri esperti in materie attinenti a specifici problemi.

4. I membri della Commissione sono nominati con decreto del Ministro della sanità, durano in carica quattro anni e possono essere riconfermati. I membri di cui alle lettere *a*), *b*), *c*), *d*), *e*), *f*), *g*), *h*), *i*) e *l*) del comma 1 possono farsi rappresentare da loro delegati di qualifica non inferiore a primo dirigente.

5. La Commissione esprime parere nei casi previsti dalla presente legge e dai decreti di attuazione o quando sia richiesto da organi della Pubblica amministrazione nelle materie attinenti alla legge stessa.

6. Le spese di funzionamento della Commissione sono valutate in lire 100 milioni in ragione d'anno. Il relativo onere fa carico

allo stanziamento iscritto al capitolo 1093 dello stato di previsione della spesa del Ministero della sanità per l'anno 1986, che viene all'uopo aumentato di lire 80 milioni con riduzione di pari importo del capitolo 4043 dello stesso bilancio di previsione per il medesimo anno e dei corrispondenti capitoli per gli esercizi successivi.

7. Il Ministro del tesoro è autorizzato a provvedere con proprio decreto alle occorrenti variazioni di bilancio.

TITOLO III

AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Art. 6.

1. La domanda di autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari deve contenere, tra l'altro:

a) la specificazione dei medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che si intendono fabbricare;

b) l'ubicazione, la descrizione dei locali e delle attrezzature tecniche necessarie sia per la produzione ed il controllo che per il deposito e la conservazione delle materie prime nonchè dei prodotti finiti;

c) l'indicazione delle generalità e dei titoli professionali del direttore tecnico, nonchè del personale laureato adibito alla produzione ed ai controlli.

2. Entro novanta giorni dalla data di ricevimento della domanda, il Ministero della sanità adotta le proprie determinazioni, provvedendo, nel caso di diniego dell'autorizzazione, a notificare lo stesso, completo di motivazione, nel medesimo termine.

3. Il termine è sospeso se il Ministero della sanità indica all'interessato le condizioni necessarie per rendere i locali e le attrezzature idonei alla produzione ed ai controlli, nonchè per altre sistemazioni connesse con la produzione e il controllo, assegnando un termine per il relativo adempimento dal

quale riprendono a decorrere i novanta giorni previsti dal comma 2.

4. Il Ministro della sanità stabilisce con proprio decreto le condizioni cui debbono corrispondere i requisiti dei locali e delle attrezzature di fabbricazione dei medicinali veterinari, anche per necessità di armonizzazione con direttive della Comunità economica europea nello specifico settore.

5. Ogni modifica delle condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione deve essere comunicata preventivamente al Ministero della sanità, che si pronuncia entro sessanta giorni.

6. Quando la modifica concerne l'improvvisa necessità di sostituire il direttore tecnico, il nuovo incaricato può svolgere le proprie mansioni in attesa che il Ministero si pronunci ai sensi del comma 5.

Art. 7.

1. Il Ministero della sanità può autorizzare i fabbricanti, in casi giustificati, a fare effettuare da terzi talune fasi della fabbricazione e dei controlli; in tal caso gli accertamenti di cui all'articolo 14, comma 4, si effettuano anche nello stabilimento indicato.

2. La responsabilità delle fasi della fabbricazione e dei controlli di cui al comma 1 è assunta, ai sensi dell'articolo 8, oltre che dal direttore tecnico del committente, dal direttore tecnico dello stabilimento che effettua le operazioni richieste.

Art. 8.

1. Il direttore tecnico di cui al comma 1, lettera *c*), dell'articolo 6 svolge la sua attività in modo continuativo come dipendente dell'impresa.

2. Egli deve essere scelto fra soggetti che abbiano i seguenti requisiti:

a) siano in possesso del diploma di laurea in farmacia, o in medicina e chirurgia, o in medicina veterinaria, o in chimica, o in chimica e tecnologia farmaceutiche, o in

chimica industriale, o in scienze biologiche; la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base e il superamento dei relativi esami: fisica sperimentale, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia. L'equivalenza, per uno stesso insegnamento, dei corsi impartiti in facoltà differenti è stabilita con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro della pubblica istruzione;

b) abbiano svolto attività pratica concernente analisi qualitative di medicinali, analisi quantitative di principi attivi, prove e verifiche necessarie per garantire la qualità del farmaco, per un periodo di almeno due anni, in imprese autorizzate alla fabbricazione di medicinali.

3. Il periodo di cui alla lettera *b*) del comma 2 è ridotto di un anno quando il professionista abbia svolto un ciclo di formazione universitaria della durata di almeno cinque anni o di diciotto mesi ove il ciclo stesso abbia avuto una durata di almeno sei anni.

4. I diplomi di laurea di cui alla lettera *a*) del comma 2, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli ivi indicati, possono essere dichiarati validi, ai fini del presente articolo, dal Ministero della sanità, previo accertamento delle cognizioni dell'interessato nelle varie materie di base non comprese nel corso di formazione.

5. Coloro che alla data di entrata in vigore della presente legge esercitano l'attività di direttore tecnico ai sensi delle previgenti disposizioni possono continuare l'attività medesima in qualsiasi officina di produzione, anche in mancanza dei requisiti di cui ai commi precedenti.

6. Il direttore tecnico:

a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte

in sede di autorizzazione alla messa in commercio del farmaco;

b) controlla che, nel caso di specialità medicinali di provenienza da Paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di fabbricazione importato sia oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutti i componenti attivi e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria a garantire la qualità delle specialità medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

c) attesta su apposita documentazione le operazioni di cui alle precedenti lettere *a*) e *b*);

d) è responsabile della tenuta della documentazione di cui alla precedente lettera *c*) per un periodo di cinque anni ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;

e) comunica immediatamente al Ministero della sanità ogni irregolarità rilevata nel prodotto che sia già stato immesso in commercio;

f) collabora attivamente alle ispezioni dell'autorità sanitaria ed effettua i controlli disposti dall'autorità stessa;

g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali sottoposti alla sua direzione.

7. Nel caso di inottemperanza agli obblighi previsti dal comma 6, il direttore tecnico soggiace alla sanzione amministrativa da lire centomila a lire cinquecentomila. La sanzione è raddoppiata in caso di violazione dell'obbligo di cui alla lettera *e*) del medesimo comma.

8. Il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 6 deve mettere a disposizione del direttore tecnico i mezzi necessari all'espletamento delle sue funzioni.

Art. 9.

1. Il personale addetto direttamente alla fabbricazione di medicinali deve essere in idonee condizioni di salute e deve essere sot-

toposto a periodiche visite di controllo, i cui risultati vanno trascritti nel libretto sanitario.

Art. 10.

1. L'autorizzazione alla fabbricazione può essere sospesa:

a) se il procedimento di produzione, i locali e le attrezzature non possono essere più ritenuti idonei alla stregua di nuove acquisizioni tecniche o scientifiche;

b) quando sia venuta meno una delle condizioni cui è subordinata l'autorizzazione;

c) se non sono stati effettuati i controlli sul prodotto finito o sui componenti nonchè, ove necessario, sui prodotti intermedi.

2. In tali ipotesi il Ministero della sanità fissa un congruo termine per l'adeguamento alle prescrizioni ministeriali.

3. Decorso inutilmente tale termine l'autorizzazione viene revocata.

4. Nei casi di eccezionale gravità il Ministero della sanità revoca l'autorizzazione.

5. I provvedimenti di sospensione e di revoca dell'autorizzazione sono adottati con decreto motivato dal Ministro della sanità.

6. Essi sono comunicati all'interessato a cura del Ministero della sanità, con l'indicazione dei mezzi di tutela previsti dalle leggi vigenti e dei relativi termini.

7. I decreti di revoca sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Art. 11.

1. Gli accertamenti preliminari al rilascio delle autorizzazioni e quelli successivi sono espletati a cura del Ministero della sanità, il quale può disporre ispezioni degli stabilimenti di produzione, nonchè dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla produzione di effettuare controlli sul prodotto.

2. A tal fine può prendersi conoscenza dei documenti relativi all'oggetto dell'ispezione.

3. Le spese occorrenti per le attività ispettive sugli stabilimenti di produzione, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni di cui all'articolo 6, sono a carico delle aziende interessate.

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

Art. 12.

1. Le disposizioni dei precedenti articoli del presente titolo disciplinano, in quanto applicabili, anche l'autorizzazione ad eseguire operazioni di divisione, di confezionamento e di presentazione di medicinali, nonchè l'autorizzazione ad eseguire i controlli di qualità dei medicinali provenienti da Paesi terzi, nei casi in cui tali controlli sono richiesti dalla presente legge.

Art. 13.

1. Le autorizzazioni alla fabbricazione di medicinali veterinari rilasciate anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge ai sensi degli articoli 144 e 161 del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, nonchè le autorizzazioni per la produzione o preparazione per conto terzi di integratori medicati, rilasciate ai sensi dell'articolo 7 della legge 15 febbraio 1963, n. 281, modificata dalla legge 8 marzo 1968, n. 399, equivalgono a tutti gli effetti all'autorizzazione alla fabbricazione prevista dalla presente legge nei limiti fissati nelle singole autorizzazioni.

2. Tuttavia i titolari di dette autorizzazioni dovranno adeguarsi alle disposizioni del presente titolo nel termine di un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge, dandone comunicazione al Ministero della sanità.

TITOLO IV

AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DI MEDICINALI VETERINARI

Art. 14.

1. La domanda di autorizzazione all'importazione, a fini sanitari, di medicinali veterinari deve contenere:

a) il nome o la ragione sociale ed il domicilio o la sede sociale dell'importatore;

b) l'indicazione dei medicinali veterinari, in genere, che si intendono importare;

c) l'ubicazione e la descrizione dei locali e dell'attrezzatura tecnica per la conservazione dei medicinali importati e per il loro controllo;

d) l'indicazione delle generalità del direttore tecnico responsabile della conservazione e dei controlli, sul territorio nazionale, di medicinali importati, in possesso dei requisiti di cui all'articolo 8.

2. L'importatore può fare effettuare da terzi i controlli di qualità ed in tal caso deve indicare nella domanda il laboratorio prescelto, autorizzato ai sensi dell'articolo 12, ed allegare una dichiarazione di accettazione del titolare del laboratorio medesimo.

3. L'autorizzazione concessa è valida anche ai fini della gestione del deposito o magazzino all'ingrosso.

4. L'importatore è tenuto ad effettuare o far effettuare i controlli di qualità sui singoli lotti importati.

5. Gli importatori di medicinali, in base alle norme previgenti, possono continuare l'attività purchè entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge presentino la domanda di autorizzazione di cui al comma 1.

Art. 15.

1. L'autorizzazione all'importazione ai fini sanitari non è richiesta per le sostanze medicinali non destinate ad essere direttamente somministrate agli animali o ad esse-

re incorporate negli integratori medicati per alimenti medicamentosi per animali. Per tali sostanze si applicano le disposizioni di cui al titolo VIII.

2. Parimenti l'autorizzazione non è richiesta per l'importazione di medicinali veterinari provenienti da Paesi della Comunità economica europea ed ivi prodotti.

3. Le disposizioni di cui all'articolo 14, comma 4, non si applicano quando l'importazione riguarda medicinali veterinari provenienti dai Paesi membri della Comunità economica europea, anche se fabbricati in Paesi terzi, purchè ciascun lotto sia accompagnato da attestazione del responsabile dei controlli secondo la legislazione del Paese comunitario di provenienza, nè si applicano quando si tratti di medicinali che provengano da Paesi con i quali vigono accordi bilaterali che garantiscano la qualità dei prodotti e siano destinati all'impiego nel territorio italiano.

TITOLO V

AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI VETERINARI

Art. 16.

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio sul territorio nazionale di un medicinale veterinario è rilasciata entro centoventi giorni dalla presentazione della domanda. In casi eccezionali tale termine, previa comunicazione al richiedente, è elevato a duecentodieci giorni.

2. L'autorizzazione non esclude la responsabilità civile e penale del fabbricante e di chi immette in commercio il prodotto.

3. Per ottenere l'autorizzazione di cui al comma 1 il responsabile dell'immissione in commercio dei medicinali veterinari deve presentare domanda corredata dalle informazioni seguenti:

a) il nome o la ragione sociale ed il domicilio e la sede del produttore e del responsabile dell'immissione in commercio;

b) la denominazione del medicinale veterinario (nome di fantasia, denominazione comune, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante; denominazione scientifica o formula, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante);

c) la composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario in termini usuali, ad esclusione delle formule chimiche grezze, unitamente alla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, nel caso in cui tale denominazione esista;

d) le indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti secondari;

e) la forma farmaceutica, la posologia per le diverse specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e le vie di somministrazione;

f) la durata di stabilità presunta, ove essa sia inferiore a tre anni;

g) motivi che giustificano le misure di precauzione e di sicurezza da prendere al momento dell'uso del medicinale, se necessarie;

h) indicazione, se necessaria, del tempo di attesa che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale all'animale nelle normali condizioni d'impiego e l'ottenimento dei prodotti alimentari provenienti dallo stesso animale per garantire che tali prodotti alimentari non contengano residui che possono presentare pericoli per la salute del consumatore;

i) la sede dell'officina di produzione, controllo e confezionamento;

l) il prezzo di vendita al pubblico, salvo che l'autorizzazione sia richiesta per l'esportazione o riguardi integratori medicati per mangimi.

4. La domanda deve essere corredata da:

a) la descrizione sommaria del modo di preparazione dei medicinali veterinari;

b) la descrizione dei metodi di controllo usati dal fabbricante;

c) i risultati delle prove fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche, tossicologiche e farmacologiche, cliniche; le prove tossicologiche e farmacologiche debbono riguardare in particolare il metabolismo dei principi attivi nell'animale e, nella misura possibile, il modo e la durata della loro eliminazione, se questi dati sono importanti per la verifica del tempo di attesa o di sospensione;

d) più esemplari del modello di vendita con i relativi stampati;

e) per i prodotti esteri, la certificazione attestante che il produttore ha ottenuto nel proprio Paese l'autorizzazione a produrre medicinali e copia autenticata dell'autorizzazione ad immettere in commercio il medicinale del Paese di origine, ove esista.

5. La documentazione di cui alle lettere *b*) e *c*) del comma 4 deve essere conforme alle prescrizioni sui controlli e sulle sperimentazioni indicate nell'allegato A alla presente legge.

6. Il Ministro della sanità può, con proprio dècreto, apportare modifiche a detto allegato A per adeguarlo alle direttive della Comunità economica europea.

Art. 17.

1. I documenti e le informazioni di cui ai commi 3, lettera *h*), e 4, lettere *b*) e *c*), dell'articolo 16 devono essere elaborati e firmati da esperti responsabili di istituti universitari nazionali ovvero di istituti o centri di ricerca anche privati, purchè riconosciuti idonei a tal fine con decreto del Ministro della sanità sulla base dei requisiti posseduti.

2. Quando il medicinale veterinario sia stato autorizzato in altro Stato della Comunità economica europea, i documenti e le informazioni, di cui al comma 1, possono essere elaborati e firmati da esperti responsabili di istituti universitari o di altri riconosciuti da detto Stato, quale Paese di produzione.

3. Gli esperti di cui ai commi precedenti devono procedere, secondo la rispettiva specializzazione:

a) a descrivere obiettivamente i risultati ottenuti, qualitativi e quantitativi;

b) a descrivere gli accertamenti fatti in conformità dell'allegato A alla presente legge.

4. Gli esperti devono rispettivamente precisare nei documenti ed informazioni:

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

b) il farmacologo nonchè lo specialista avente equivalente competenza:

1) qual è la tossicità del prodotto e quali sono le proprietà farmacologiche constatate;

2) se, previa somministrazione del medicinale veterinario alle normali condizioni di impiego ed osservanza del tempo di attesa o di sospensione indicato, i prodotti alimentari provenienti dagli animali trattati non contengono residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

c) il clinico medico veterinario: se ha potuto riscontrare, sugli animali trattati con il prodotto, gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal fabbricante in sede di presentazione dell'istanza per l'immissione del prodotto stesso in commercio, se il prodotto è ben tollerato, quale posologia egli consiglia e quali sono le eventuali controindicazioni e gli effetti secondari.

5. Il direttore tecnico dell'officina produttrice deve inoltre attestare che il prodotto è conforme alla composizione dichiarata fornendo le necessarie giustificazioni sui metodi di controllo che saranno impiegati dal fabbricante.

6. Il Ministro della sanità dispone i controlli dell'Istituto superiore di sanità per verificare la validità dei metodi di controllo impiegati dal fabbricante.

7. I risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche, cliniche, nonchè l'indicazio-

ne sul tempo di sospensione o di attesa, di cui al comma 4, lettera *c*), dell'articolo 16, possono essere sostituiti da una documentazione bibliografica quando si tratti:

a) di un medicinale veterinario a base di un principio attivo già autorizzato o già sperimentato sufficientemente sull'animale, in modo che i rispettivi effetti, anche secondari, siano conosciuti e figurino nella documentazione bibliografica;

b) di un medicinale veterinario la cui composizione in principi attivi sia identica a quella di un medicinale già noto ed autorizzato;

c) di un medicinale veterinario nuovo che contenga unicamente come componenti principi attivi già associati in proporzioni comparabili in medicinali sufficientemente sperimentati e già autorizzati.

8. Quando si tratti di un medicinale veterinario nuovo che contenga componenti noti mai associati in proporzioni comparabili, la documentazione bibliografica può sostituire le sole prove relative ai singoli componenti.

9. Il ricorso alla documentazione bibliografica deve essere giustificato dal richiedente l'autorizzazione.

10. L'autorizzazione di cui all'articolo 16 non è richiesta per l'immissione in commercio di medicinali veterinari provenienti dall'estero, nei casi stabiliti da convenzioni internazionali o da accordi tra la Comunità economica europea ed i Paesi terzi.

11. Il Ministro della sanità autorizza con decreto l'immissione in commercio di ciascun medicinale veterinario, sentita la Commissione di cui all'articolo 5 e, ove necessario, il Consiglio superiore di sanità.

12. L'autorizzazione può essere subordinata all'obbligo di introdurre nel medicinale veterinario una sostanza di marcatura, nonchè di riportare sul recipiente, sulla confezione esterna e sul foglietto illustrativo, eventualmente prescritto, altre informazioni fondamentali per garantire la sicurezza e la tutela della salute, comprese le precauzioni particolari di impiego o altre avverten-

ze che risultino necessarie anche alla luce dell'esperienza acquisita dall'impiego del prodotto.

13. Il Ministro della sanità determina con proprio decreto, sentiti la Commissione consultiva di cui all'articolo 5 ed il Consiglio superiore di sanità, eventuali condizioni e prescrizioni a carattere generale concernenti l'etichettatura, le modalità di impiego e le modalità della distribuzione dei medicinali veterinari disciplinati dalla presente legge o di particolari gruppi di essi, anche in applicazione di direttive della Comunità economica europea.

Art. 18.

1. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio delle premiscele per alimenti medicamentosi si osservano, oltre alle disposizioni del presente titolo, quelle previste nel titolo VI.

Art. 19.

1. Il responsabile dell'immissione in commercio di un medicinale veterinario ai sensi della presente legge deve modificare il metodo di controllo, di cui all'articolo 16, comma 4, lettera *b*), in funzione dell'evoluzione della tecnica e del progresso della scienza, ove tale modifica sia necessaria per attuare un controllo più sicuro.

2. Il responsabile di cui al comma 1, ai fini di eventuali interventi, deve immediatamente comunicare al Ministero della sanità qualsiasi elemento nuovo che possa comportare una modifica delle informazioni e dei documenti previsti dall'articolo 16 o un complemento di istruzione, nonchè ogni divieto e restrizione imposti dalle autorità competenti di Stati esteri nei quali il medicinale veterinario è in commercio.

Art. 20.

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando, previa verifica

dei documenti e delle informazioni di cui agli articoli 16, 17 e 18, risulti che:

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

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

c) il medicinale veterinario è presentato per un impiego vietato da altre disposizioni;

d) la documentazione presentata non è conforme alle disposizioni degli articoli 16, 17 e 18.

Art. 21.

1. Il Ministero della sanità provvede ad accertare che i fabbricanti e gli importatori di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi siano in grado di realizzare la produzione e di effettuare i controlli nell'osservanza delle indicazioni fornite nella domanda, ai sensi dell'articolo 16.

2. I fabbricanti e gli importatori indicati nel comma 1 possono essere autorizzati, in casi giustificati, a far eseguire da terzi talune fasi della produzione e/o alcuni dei controlli predetti. In tal caso gli accertamenti previsti nel medesimo comma si effettuano anche negli stabilimenti a tal fine indicati.

Art. 22.

1. Le indicazioni e le dichiarazioni che debbono recare i recipienti, le confezioni esterne, le etichette ed i foglietti illustrativi, annessi alle confezioni dei medicinali veterinari disciplinati dalla presente legge, debbono essere conformi alle prescrizioni contemplate nell'allegato B.

2. Il Ministro della sanità provvede con proprio decreto ad apportare modifiche all'allegato di cui al comma 1, tenuto conto anche delle direttive della Comunità economica europea.

Art. 23.

1. Per ciascuna autorizzazione di cui agli articoli 6 e 16 sono dovute le tasse sulle concessioni governative di rilascio e annuali previste dal n. 3, sottonumeri 1) e 2), della tariffa annessa al decreto del Presidente della Repubblica 26 ottobre 1972, n. 641, e successive modificazioni.

Art. 24.

1. L'autorizzazione alla immissione in commercio ha la durata di cinque anni a decorrere dalla data di pubblicazione del relativo decreto ministeriale nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed è rinnovabile di quinquennio in quinquennio.

2. Con il decreto di autorizzazione sono approvati i foglietti illustrativi e le etichette e gli altri eventuali stampati dei medicinali veterinari, nonchè eventuali condizioni particolari di impiego ai sensi della presente legge.

3. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione il titolare deve presentare la relativa domanda al Ministero della sanità non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, dichiarando che non si sono verificate modificazioni degli elementi nel provvedimento di autorizzazione.

4. Il Ministero della sanità può chiedere ulteriori elementi e chiarimenti.

5. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della sanità abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato per un altro quinquennio.

Art. 25.

1. Il Ministero della sanità trasmette al Comitato per i medicinali veterinari della Commissione della Comunità economica eu-

ropea, previsto dall'articolo 16 della direttiva CEE 81/851 del 28 settembre 1981, ed alle autorità competenti degli altri Stati membri della Comunità stessa indicati dal titolare della autorizzazione, un fascicolo contenente copia della richiesta e della documentazione relative all'autorizzazione rilasciata allorchè l'interessato abbia chiesto che l'autorizzazione sia trasmessa ad almeno cinque Stati membri della Comunità.

2. La ricezione da parte del Ministero della sanità della documentazione trasmessa su richiesta dell'interessato da un altro Stato membro della Comunità economica europea che abbia concesso l'autorizzazione ad immettere in commercio un medicinale veterinario equivale alla presentazione della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 16.

3. Il Ministero della sanità, qualora ritenga di dover negare l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 20, comunica entro centoventi giorni al Comitato indicato nel comma 1 la sua motivata opposizione.

4. Lo stesso Ministero si pronuncia sulla domanda di cui al comma 2 entro trenta giorni decorrenti dalla ricezione della comunicazione del Comitato per i medicinali veterinari relativa alla mancata opposizione da parte degli Stati membri della Comunità economica europea indicati dal richiedente l'autorizzazione, ovvero dalla ricezione del parere motivato del detto Comitato sulle opposizioni presentate. Il rilascio o il diniego delle autorizzazioni indicate nel presente articolo viene comunicato immediatamente al Comitato.

5. Con decreto del Ministro della sanità sono stabilite norme per adeguare le disposizioni del presente articolo alle direttive della Comunità economica europea.

Art. 26.

1. I decreti ministeriali di rilascio o di variazione di autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali veterinari sono pubblicati per estratto nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

2. A cura del Ministero della sanità sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, con periodicità semestrale, l'elenco dei medicinali veterinari dei quali è stata autorizzata ai sensi della presente legge l'immissione in commercio e le relative variazioni, nonchè l'elenco di quelli per i quali è cessata l'efficacia dell'autorizzazione per scadenza del termine, per rifiuto di rinnovo o per revoca.

Art. 27.

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario deve comprovare, ad ogni richiesta del Ministero della sanità, l'esecuzione dei previsti controlli sui singoli componenti, sui prodotti intermedi della fabbricazione e sul prodotto finito.

2. A tal fine deve conservare per cinque anni la documentazione relativa ai controlli effettuati, con le modalità indicate dal Ministro della sanità con proprio decreto.

Art. 28.

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio è sospesa o revocata se:

a) il medicinale veterinario risulta nocivo alle condizioni d'impiego autorizzate, o non ha l'effetto terapeutico indicato, o non ha la composizione qualitativa o quantitativa dichiarata:

b) il tempo d'attesa indicato perchè i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente;

c) il medicinale veterinario è presentato per un uso vietato ai sensi di sopravvenute disposizioni;

d) le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma del disposto degli articoli 16, 17, 18 e 19, sono erronee;

e) i controlli di cui all'articolo 10, comma 1, lettera *c*), non sono stati effettuati o non sono stati rispettati gli obblighi di cui all'articolo 17, comma 12.

2. Con il decreto che dispone la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario o che autorizza una modifica di composizione o di confezione, di foglietti illustrativi o di etichette o di accessori, il Ministro della sanità può, quando a ciò non ostino motivi di salute animale o di salute pubblica, concedere un termine non superiore a sei mesi per il ritiro dal commercio dei medicinali veterinari di cui sia stata revocata l'autorizzazione o di cui vengano modificati la composizione, la confezione, i foglietti illustrativi, le etichette e gli accessori.

Art. 29.

1. Il Ministero della sanità può disporre controlli sui medicinali veterinari di cui è stata autorizzata l'immissione in commercio ai sensi della presente legge.

2. A tal fine può ordinare il prelevamento di campioni di medicinali veterinari presso lo stabilimento di produzione, i depositi del titolare dell'autorizzazione, i grossisti, i farmacisti e presso enti o persone autorizzati, a qualunque titolo, a distribuire medicinali veterinari, ai sensi delle vigenti disposizioni, nonchè presso gli allevamenti, per far effettuare analisi ed altri accertamenti dall'Istituto superiore di sanità, nonchè da laboratori autorizzati, ai sensi del comma 4 del presente articolo.

3. Nei casi di esito non favorevole delle analisi o degli accertamenti di cui al comma 2, può procedersi alla rinnovazione delle analisi e degli accertamenti in contraddittorio con il titolare della autorizzazione o con un suo rappresentante legalmente designato, dandone preavviso allo stesso titolare, a mezzo di raccomandata con avviso di ricevimento, almeno quindici giorni prima dell'inizio delle operazioni.

4. Il Ministro della sanità, con proprio decreto, sentiti l'Istituto superiore di sanità ed il Consiglio superiore di sanità, stabilisce le modalità di prelevamento dei campioni di

medicinali veterinari per la esecuzione delle analisi nei casi previsti dalla legge.

Art. 30.

1. Nei casi di urgenza e per esigenze di tutela della sanità e del benessere degli animali nonchè della salute pubblica, il Ministro della sanità può ordinare il sequestro di un medicinale veterinario o dei singoli lotti di produzione.

2. Il provvedimento è comunicato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale interessato, alle autorità sanitarie regionali, alla Federazione nazionale degli ordini delle professioni sanitarie per la conseguente partecipazione ai rispettivi ordini provinciali ed al Comitato per i medicinali veterinari della Commissione della Comunità economica europea.

Art. 31.

1. Il Ministero della sanità comunica al Comitato per i medicinali veterinari della Commissione della Comunità economica europea i provvedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio, di rifiuto o di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio, di divieto di distribuzione, di ritiro dal mercato, adottati per i medicinali veterinari.

Art. 32.

1. La registrazione di una specialità medicinale per uso veterinario ottenuta anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge equivale a tutti gli effetti all'autorizzazione all'immissione in commercio della stessa specialità ai sensi della presente legge.

2. Il termine di cui all'articolo 24, comma 1, decorre dalla data di entrata in vigore della presente legge.

TITOLO VI

NORME PARTICOLARI PER LA FABBRICAZIONE E IMMISSIONE IN COMMERCIO DEGLI INTEGRATORI MEDICATI PER MANGIMI

Art. 33.

1. Gli integratori medicati previsti dalla presente legge, sia prodotti in Italia che importati dall'estero, devono essere usati soltanto per la preparazione di mangimi semplici, composti e nuclei medicati.

2. Per la preparazione di mangimi semplici, composti e nuclei medicati, integrati o non, deve essere utilizzato un solo integratore medicato autorizzato ai sensi della presente legge.

3. Tuttavia è consentito preparare i mangimi di cui al comma 2 con più integratori medicati per esigenze terapeutiche di un singolo allevamento per tempo determinato, in base a specifica ricetta veterinaria.

4. Oltre alle dichiarazioni previste dall'articolo 16, comma secondo, della legge 15 febbraio 1963, n. 281, e successive modificazioni, per i mangimi semplici, composti e nuclei medicati è prescritta l'indicazione del numero di autorizzazione all'immissione in commercio dell'integratore medicato utilizzato.

5. Gli integratori medicati possono essere utilizzati per la preparazione di mangimi semplici, composti e nuclei medicati dai soggetti autorizzati ai sensi dell'articolo 6 della sopracitata legge n. 281 del 1963, ivi compresi gli imprenditori agricoli di cui all'ultimo comma dello stesso articolo.

6. Gli imprenditori agricoli che, alla data di pubblicazione della presente legge, preparano per consumo aziendale mangimi medicati e che entro novanta giorni dalla medesima data abbiano presentato domanda per ottenere l'autorizzazione di cui al comma 5, possono continuare a preparare mangimi medicati fino alla data di rilascio della predetta autorizzazione, che deve essere rilasciata entro i successivi novanta giorni.

Art. 34.

1. Il Ministro della sanità determina con proprio decreto, in conformità ai criteri fissati dal Consiglio della CEE ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 3, della direttiva 81/851/CEE:

a) i criteri per determinare le molecole farmacologiche da utilizzare per la preparazione degli integratori medicati;

b) l'elenco delle molecole stesse ammesse a tale utilizzazione.

2. Con lo stesso decreto il Ministro della sanità può stabilire:

a) la concentrazione massima di ciascuna molecola da utilizzare da sola o associata nella preparazione degli integratori medicati;

b) le dosi minima e massima di ciascuna molecola negli integratori stessi;

c) le dosi e le modalità di impiego degli integratori medicati nella preparazione degli alimenti medicamentosi in relazione alle varie specie animali alle quali tali alimenti sono destinati.

3. Con lo stesso decreto il Ministro della sanità può esentare la presentazione della documentazione di cui al comma 3, lettera *h*), e comma 4, lettere *b*) e *c*), dell'articolo 16 per l'autorizzazione alla immissione in commercio delle premiscele medicate.

Art. 35.

1. È confermata l'autorizzazione all'immissione in commercio degli integratori medicati registrati anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge. Da detta data decorre il periodo quinquennale di di cui all'articolo 24, comma 1.

2. Le domande di registrazione di integratori medicati per mangimi, presentate ai sensi dell'articolo 8 della legge 15 febbraio 1963, n. 281, e successive modificazioni, pendenti alla data di entrata in vigore della presente legge, sono considerate utilmente presentate ai fini della autorizzazione prevista dall'articolo 16.

3. I prodotti immessi in commercio anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge, ai sensi dell'articolo 8 della citata legge n. 281 del 1963, in mancanza della prescritta autorizzazione, possono essere distribuiti entro i centottanta giorni successivi.

TITOLO VII

DISTRIBUZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Art. 36.

1. I prodotti di cui alle lettere *d*) ed *e*) dell'articolo 2 possono essere ceduti dai titolari della relativa autorizzazione alla immissione in commercio:

a) ai depositi o magazzini per il commercio all'ingrosso di cui all'articolo 188-*bis* del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni;

b) alle farmacie;

c) ai titolari degli allevamenti a ciò autorizzati dalla competente unità sanitaria locale in base a direttive del Ministero della sanità, sentito il Ministero dell'agricoltura e delle foreste;

d) ai medici veterinari per la somministrazione agli animali ai quali prestano, nella attività libero-professionale, le loro cure.

2. I prodotti di cui alla lettera *f*) dell'articolo 2 possono essere ceduti, oltre che alle aziende di cui alle lettere *a*) e *b*) del comma 1, anche:

a) ai produttori dei mangimi previsti dall'articolo 6 della legge 15 febbraio 1963, n. 281, e successive modificazioni, all'uopo autorizzati ai sensi dello stesso articolo;

b) agli imprenditori agricoli autorizzati alla produzione di mangimi medicati ai sensi dell'articolo 33, comma 6;

c) ai rivenditori autorizzati al commercio dei prodotti agricoli per la zootecnia, a condizione che questi si avvalgano dell'opera

di un laureato in una delle discipline previste dall'articolo 7, ultimo comma, della legge 15 febbraio 1963, n. 281, e successive modificazioni.

Art. 37.

1. È consentita per l'esportazione verso Paesi terzi la produzione presso stabilimenti autorizzati, ai sensi dell'articolo 6, di medicinali veterinari aventi requisiti diversi da quelli stabiliti dalla presente legge. Detti prodotti devono essere inviati direttamente dalle fabbriche alle stazioni di confine o ai porti di imbarco o agli aeroporti.

2. La produzione di medicinali veterinari diversi da quelli stabiliti dalla presente legge per l'esportazione verso Paesi terzi da parte degli stabilimenti autorizzati ai sensi dell'articolo 6 è consentita su richiesta dell'importatore estero, vistata dall'autorità sanitaria dello Stato terzo, previo nulla osta del Ministero della sanità.

3. Il nulla osta è concesso a condizione che la produzione di cui al comma 1 sia distinta da quella ordinaria e sia esibito il contratto o la commessa del richiedente.

4. Prima di iniziare la fabbricazione le imprese produttrici devono dare comunicazione della quantità e della qualità dei medicinali veterinari destinati all'estero al Ministero della sanità.

TITOLO VIII

DISTRIBUZIONE CONTROLLATA DI PARTICOLARI SOSTANZE FONDAMENTALI UTILIZZABILI PER LA PREPARAZIONE DI MEDICINALI VETERINARI

Art. 38.

1. Le materie prime costituite da antibiotici, ormoni, antiormoni, chemioterapici e antielmintici possono essere vendute o comunque cedute soltanto a produttori autorizzati ai sensi della presente legge, a deposi-

tari o grossisti muniti della autorizzazione di cui al comma 3 e alle farmacie.

2. È soggetta ad autorizzazione la conduzione di depositi e di magazzini all'ingrosso delle materie prime indicate nel comma 1.

3. L'autorizzazione è rilasciata dal Ministero della sanità previa verifica del possesso da parte del deposito o magazzino dei requisiti previsti dall'articolo 188-*bis* del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni, nonchè della idoneità dei locali e delle attrezzature.

4. Coloro che alla data di entrata in vigore della presente legge conducono depositi o magazzini all'ingrosso delle materie prime indicate al comma 1, ai sensi dell'articolo 188-*bis* citato, possono continuare l'attività in attesa delle determinazioni ministeriali sulla domanda presentata ai sensi del comma 3.

Art. 39.

1. Presso il Ministero della sanità è istituito un registro degli importatori delle sostanze indicate nell'articolo 38.

2. Gli importatori delle sostanze predette debbono presentare in duplice esemplare domanda di iscrizione nel registro di cui al comma 1 entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge o almeno sessanta giorni prima di iniziare l'attività.

3. Un esemplare della domanda verrà restituito dal Ministero al richiedente con l'annotazione dell'avvenuta iscrizione nel registro.

Art. 40.

1. Le imprese che producono, importano, detengono, commerciano o distribuiscono le sostanze di cui all'articolo 38 devono tenere un registro di carico e scarico nel quale sono annotate, in ordine cronologico, le quantità di sostanze indicate nel presente titolo prodotte o acquistate e quelle cedute.

2. Le imprese di cui al comma 1 hanno l'obbligo di esibire, su richiesta di pubblici

ufficiali o delle autorità sanitarie, tutti i documenti, ivi compresi quelli predisposti per fini amministrativi e fiscali anche diversi da quelli previsti dalla presente legge, concernenti lo stato ed il movimento delle sostanze indicate nell'articolo 38.

3. L'obbligo di cui al comma 2 è esteso al vettore per i documenti di accompagnamento delle merci viaggianti.

4. Con decreto del Ministro della sanità è approvato il modello di registro di cui al comma 1.

TITOLO IX

DELLA VIGILANZA E DEI CONTROLLI VETERINARI

Art. 41.

1. Le regioni, le unità sanitarie locali e gli istituti zooprofilattici sperimentali, in base alla rispettiva competenza e in armonia alle direttive tecniche emanate dal Ministero della sanità, esercitano le funzioni di vigilanza, controllo ed ispezione negli allevamenti, negli impianti di macellazione, di lavorazione e commercio delle carni e degli altri prodotti di origine animale destinati all'alimentazione umana.

2. Le regioni dispongono che, in relazione alla densità ed alla dislocazione degli allevamenti zootecnici, nonchè alla dislocazione ed al potenziale degli impianti di macellazione, di lavorazione delle carni e degli altri prodotti alimentari di origine animale, vengano attuati ai fini dell'osservanza delle norme della presente legge, sul territorio regionale, controlli di laboratorio uniformi e statisticamente significativi nell'ambito dell'attività di ispezione e vigilanza veterinaria.

3. Nell'esercizio della vigilanza a carattere sanitario sugli animali e sui prodotti di origine animale destinati alla alimentazione umana, in relazione all'applicazione della presente legge, trovano attuazione la normativa di cui alla legge 30 aprile 1962, n. 283, e successive modificazioni, ed il relativo re-

golamento di esecuzione, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 26 marzo 1980, n. 327.

4. Il Ministero della sanità e le regioni sono tenuti a scambiarsi periodicamente informazioni relative allo svolgimento dell'attività di vigilanza.

5. Le regioni e le unità sanitarie locali sono tenute a scambiarsi informazioni nei casi di cui al comma 4, nell'ambito delle rispettive competenze, ai sensi della legge 23 dicembre 1978, n. 833.

Art. 42.

1. Il Ministro della sanità, sentita l'apposita Commissione di cui all'articolo 21 della legge 30 aprile 1962, n. 283, determina le modalità di prelievo dei campioni, la frequenza dei controlli negli allevamenti di animali e i metodi ufficiali di analisi per la ricerca, nei prodotti di origine animale destinati all'alimentazione umana, dei residui di additivi impiegati nell'alimentazione animale, delle sostanze rientranti nella composizione dei medicinali veterinari, nonchè delle sostanze indesiderabili.

2. È vietato vendere, detenere per vendere o comunque distribuire per il consumo prodotti alimentari di origine animale che contengono residui di sostanze non consentite nell'alimentazione animale, nella terapia e nella profilassi delle malattie degli animali.

3. Il Ministro della sanità, con proprio decreto, può stabilire limiti di tolleranza, nelle derrate alimentari di origine animale, di sostanze ammesse nell'alimentazione, nella terapia e nella profilassi delle malattie degli animali o di sostanze indesiderabili.

Art. 43.

1. Le analisi dei campioni prelevati dagli animali o dai prodotti d'origine animale destinati all'alimentazione umana, ai fini di accertare il rispetto delle norme della presente legge, sono eseguite dagli istituti zoo-

profilattici sperimentali, dai laboratori previsti dalla legge 30 aprile 1962, n. 283, e, in caso di necessità, anche dagli istituti di ispezione degli alimenti delle facoltà di medicina veterinaria o da altri laboratori autorizzati ai sensi della citata legge n. 283.

Art. 44.

1. Negli allevamenti di animali, le cui produzioni sono destinate all'alimentazione umana, nei quali si faccia uso dei farmaci veterinari di cui alla presente legge, o di integratori per mangimi o di integratori medicati per mangimi o di mangimi integrati e medicati, contenenti principi attivi per i quali sono stabiliti tempi di sospensione, o di medicinali veterinari, deve essere tenuto a cura dei relativi titolari un apposito registro, nel quale vanno annotati:

a) i quantitativi introdotti di farmaci veterinari, di integratori per mangimi, di integratori medicati per mangini, di mangimi integrati o medicati, contenenti principi attivi per i quali siano stabiliti tempi di sospensione;

b) i trattamenti eseguiti con i prodotti di cui alla lettera *a*) con le indicazioni della relativa data di inizio e termine;

c) la data di avviamento al macello degli animali trattati con i prodotti di cui alla lettera *a*).

2. Il registro di cui al comma 1 deve essere corredato da una copia delle ricette rilasciate dal medico veterinario che ha prescritto l'uso dei medicinali veterinari o di mangimi integrati medicati.

3. I medici veterinari informano tempestivamente le unità sanitarie locali, competenti per territorio, delle prescrizioni relative all'impiego di mangimi integrati medicati, nonchè dei medicinali veterinari.

4. Il Ministro della sanità, con proprio decreto, stabilisce le indicazioni che debbono essere riportate nelle ricette veterinarie ed i termini entro i quali debbono essere fornite le informazioni alle unità sanitarie locali.

Art. 45.

1. Gli animali introdotti nei macelli pubblici e privati a scopo di macellazione debbono essere scortati da una dichiarazione del titolare dell'allevamento di provenienza.

2. Nella dichiarazione, oltre al numero, la specie e la categoria di animali con il segno distintivo apposto, l'ubicazione e l'identificazione dell'allevamento di origine, debbono essere indicati gli eventuali trattamenti effettuati sugli animali, nei novanta giorni precedenti l'avvio alla macellazione, con le sostanze di cui alla lettera *a*) del comma 1 dell'articolo 44. In tale eventualità la dichiarazione deve essere controfirmata dal medico veterinario che ha autorizzato il trattamento.

3. Nella dichiarazione stessa deve essere attestato:

a) che sono stati osservati i previsti periodi di sospensione per i trattamenti con i prodotti di cui al comma 2;

b) che gli animali non sono stati trattati o alimentati con sostanze di cui è vietato l'impiego.

4. Entro un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della sanità, è stabilito il modello della dichiarazione prevista dal presente articolo. Le dichiarazioni debbono essere conservate nei macelli di destinazione per un periodo non inferiore ad un anno.

5. Entro il suddetto termine è altresì emanato con decreto del Presidente della Repubblica, su proposta del Ministro dell'agricoltura e delle foreste, il regolamento per la disciplina delle caratteristiche e delle modalità di apposizione e di controllo del segno distintivo di cui al comma 2; fino alla emanazione del regolamento si prescinde dall'apposizione del segno distintivo.

6. Presso i macelli debbono essere tenuti registri nei quali siano riportati per gli animali macellati, oltre agli estremi delle dichiarazioni di cui al presente articolo, l'esito delle analisi disposte per l'accertamento della presenza dei residui di additivi e di sostanze medicamentose nelle carni, negli or-

gani e nei materiali organici, eseguite presso i propri laboratori o presso i laboratori previsti dalla presente legge.

TITOLO X

SANZIONI

Art. 46.

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di fabbricazione di medicinali veterinari senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 6, ovvero continua tale attività nonostante la revoca o la sospensione dell'autorizzazione a tal fine rilasciata, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da lire 40 milioni a lire 100 milioni.

2. Le pene di cui al comma 1 si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata pur essendo intervenuti la mancanza del direttore tecnico o l'irregolare o incompleto funzionamento delle attrezzature indispensabili per la produzione ed il controllo di medicinali veterinari innocui ed efficaci.

3. Il Ministro della sanità, indipendentemente dal procedimento penale, può ordinare la chiusura dell'officina in via definitiva o per la durata della sospensione dell'autorizzazione.

Art. 47.

1. Chiunque, avendo la facoltà di vendere, di porre in vendita, di cedere a qualsiasi titolo o di detenere ai sensi dell'articolo 36 medicinali veterinari, vende, pone in vendita o cede a qualsiasi titolo o detiene medicinali veterinari per i quali non sia stata rilasciata l'autorizzazione prevista dall'articolo 16, ovvero quest'ultima sia stata sospesa o revocata o della stessa sia stato negato il rinnovo, è punito con l'arresto sino ad otto mesi e con l'ammenda da lire 400.000 a lire 2 milioni.

2. Alla stessa pena è assoggettato chi, senza essere stato autorizzato, modifica la composizione o la confezione dei medicinali già autorizzati.

3. Il Ministro della sanità, indipendentemente dall'eventuale esercizio dell'azione penale, dispone il sequestro dei medicinali veterinari prodotti o posti in vendita o detenuti nelle condizioni indicate nei precedenti commi.

4. Chiunque, senza averne la facoltà, pone in vendita o detiene per la vendita o cede a qualsiasi titolo medicinali veterinari, è punito con l'arresto fino a sei mesi e con l'ammenda da lire 200.000 a lire 2 milioni. La sanzione è aumentata quando il commercio attenga ai medicinali di cui al comma 1.

Art. 48.

1. Chi contravviene alle disposizioni di cui all'articolo 38 è punito con l'arresto da sei mesi a due anni e con l'ammenda da lire 40 milioni a lire 200 milioni.

2. Alle stesse pene soggiace chiunque somministri o induca a somministrare agli animali le sostanze di cui all'articolo 38 non ancora in forma di medicamento approntato da stabilimenti autorizzati o da farmacisti.

3. Chi viola il disposto dell'articolo 39, comma 2, è assoggettato alla sanzione amministrativa da lire 2 milioni a lire 5 milioni.

Art. 49.

1. Il veterinario o il farmacista o chiunque sia autorizzato alla distribuzione di medicinali veterinari ai sensi della presente legge, che riceve denaro o altra utilità o ne accetta la promessa per agevolare in qualsiasi modo la diffusione di medicinali veterinari, è punito con l'arresto fino a tre anni o con l'ammenda da lire 1 milione a lire 10 milioni.

2. La condanna comporta la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo pari alla durata della pena detentiva inflitta.

Art. 50.

1. La pubblicità di medicinali veterinari è soggetta ad autorizzazione ai sensi dell'articolo 201, terzo comma, del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni.

2. I titolari di autorizzazione alla produzione e/o all'immissione in commercio di medicinali veterinari possono svolgere informazione scientifica, diretta a persone autorizzate a prescrivere, fornire o somministrare medicinali veterinari, a condizione di trasmettere al Ministero della sanità copia integrale del materiale informativo prima del suo invio o consegna o pubblicazione su riviste tecnico-scientifiche.

3. Chiunque viola la disposizione del comma 1 è punito con la sanzione amministrativa da 3 a 8 milioni.

4. Alla stessa sanzione, ridotta della metà, soggiace chi effettua pubblicità di medicinali veterinari senza munirsi della licenza prevista dall'articolo 201 del citato testo unico delle leggi sanitarie.

5. Il Ministero della sanità può ordinare la cessazione della distribuzione e della pubblicazione del materiale informativo diretto a persone autorizzate non conforme alle informazioni o alla documentazione acquisite agli atti in sede di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali veterinari o successivamente alla loro introduzione in commercio.

Art. 51.

1. È vietata qualsiasi forma di commercio dei campioni di medicinali veterinari.

2. Il contravventore è punito con sanzione amministrativa da lire 400.000 a lire 2 milioni.

3. Per le violazioni alle norme della presente legge diverse da quelle indicate negli articoli 46, 47, 48, 49, 50 e nel presente arti-

colo, nonchè a quelle contenute nei decreti di applicazione della legge medesima è comminata la sanzione amministrativa da lire 1.500.000 a lire 4.500.000.

TITOLO XI

NORME TRANSITORIE E FINALI

Art. 52.

1. La presente legge entra in vigore novanta giorni dopo la pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

2. Le premiscele per alimenti medicamentosi, già autorizzate quali integratori medicati ai sensi della legge 8 marzo 1968, n. 399, ed i mangimi medicati preparati con questi, non rispondenti per contenuto o indicazioni alle norme della presente legge e prodotti anteriormente alla pubblicazione della medesima, possono essere mantenuti in commercio per dodici mesi dalla data predetta.

Art. 53.

1. Le disposizioni contenute nelle sezioni I, V, VI, e VI-*bis* del capo V del titolo II del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni ed integrazioni, nonchè le disposizioni contenute nel regio decreto 3 marzo 1927, n. 478, non si applicano ai medicinali per uso veterinario disciplinati dalla presente legge.

2. Sono abrogate le disposizioni incompatibili con la presente legge.

ALLEGATO A

PARTE PRIMA

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione a norma degli articoli 16, 17 e 18 della presente legge devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni, fornendo tutte le giustificazioni necessarie in caso di modifiche rispetto a dette prescrizioni per motivi connessi con i progressi della scienza.

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

a) del principio o dei principi attivi;

b) del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, gli antiagglutinanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i fluidi propellenti, eccetera;

c) dei costituenti della forma farmaceutica destinati ad essere ingeriti o, in generale, somministrati all'animale.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura.

2. Per « termini usuali » impiegati per designare i componenti del medicinale, fatta salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 16, comma 3, lettera *c*), della presente legge, si deve intendere quanto segue:

a) per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di essa, nella farmacopea nazionale, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

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

c) per le sostanze coloranti, la designazione mediante il numero « E » loro attribuito della direttiva 78/25/CEE del Consiglio della Comunità economica europea del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione, modificata dalla direttiva 81/464 della CEE.

3. Per indicare la composizione quantitativa di tutti i componenti del medicinale si deve precisare, secondo la forma farmaceutica, per i principi attivi il peso o il numero di unità internazionali mediante unità di dose o unità di peso o di volume e per i costituenti dell'eccipiente il peso o il volume di ciascuno di essi, tenendo conto delle precisazioni indicate al paragrafo B.

Dette indicazioni vanno integrate:

a) per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, col peso di ciascun principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente alla dose raccomandata;

b) per gli sciroppi, per le emulsioni, per i granulati e per le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misura determinata, col peso di ciascun principio attivo per unità di misura.

I principi attivi allo stato di composti o di derivati sono designati quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola (ad esempio, nel caso del palmitato di cloramfenicolo devono essere precisati il peso corrispondente dell'estere e del cloramfenicolo).

Le unità biologiche di prodotti non chimicamente definiti, per le quali non esiste una sufficiente documentazione bibliografica, devono essere espresse in maniera tale da informare, senza possibilità di equivoci, circa l'attività della sostanza, ad esempio descrivendo l'effetto fisiologico sul quale si fonda il metodo di dosaggio.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE

La descrizione sommaria del metodo di preparazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 16, comma 4, lettera *a*), della presente legge, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

1) un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica non abbiano potuto dar luogo ad alterazione dei componenti;

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

3) 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, qualora la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione;

4) l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono stati effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove nel corso della fabbricazione, qualora queste ultime, in base agli altri elementi della documentazione, appaiano necessarie per il controllo di qualità del medicinale.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini dell'applicazione del presente paragrafo, per « materie prime » si debbono intendere tutti i componenti del medicinale e, se necessario, il recipiente, quali sono citati al paragrafo A, punto 1.

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 4, lettere *b*) e *c*), della presente legge, comprendono in particolare i risultati delle prove che si riferiscono al controllo di qualità di tutti gli ingredienti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. *Materie prime iscritte nelle farmacopee*

L'osservanza delle monografie della farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che figurano nella farmacopea stessa.

Per gli altri prodotti è imposto, ai fini della fabbricazione, il rispetto della farmacopea nazionale. La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea nazionale è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 16, comma 4, lettera *b*), della presente legge. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, se una materia prima iscritta nella farmacopea europea o nella farmacopea nazionale è stata preparata secondo un metodo che può lasciare impurità non menzionate nella monografia di detta farmacopea, tali impurità devono essere segnalate con l'indicazione del tasso massimo ammesso e deve essere proposto un metodo di ricerca appropriato.

Il riferimento ad una qualsiasi farmacopea dei Paesi terzi può essere autorizzato se la sostanza non è descritta nè nella farmacopea europea, nè nella farmacopea nazionale; in tal caso viene presentata la monografia utilizzata, accompagnata all'occorrenza da una traduzione eseguita sotto la responsabilità del richiedente e legalmente autenticata.

In ogni caso le sostanze coloranti devono soddisfare ai requisiti fissati nella direttiva 78/25/CEE, e successive modificazioni.

Le prove correnti da effettuare su ciascuna partita di materia prima debbono essere dichiarate nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Esse debbono consentire di provare che ciascuna partita di materia prima soddisfa ai requisiti di qualità della monografia della farmacopea di cui trattasi.

Qualora la specificazione di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere dal responsabile dell'immissione in commercio specificazioni più appropriate.

2. *Materie prime non iscritte in una farmacopea*

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

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

b) la descrizione della sostanza, conforme a quella prescelta per la redazione di un articolo della farmacopea europea, deve essere corredata di tutte le giustificazioni necessarie, particolarmente per quanto riguarda la struttura molecolare, se necessario; questa deve pertanto essere corredata di una descrizione sommaria del procedimento di sintesi. Per quanto riguarda i prodotti che si possono definire soltanto attraverso il loro metodo di preparazione, quest'ultimo dovrà essere sufficientemente particolareggiato per caratterizzare un prodotto 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 medicinale e in prove che devono essere effettuate usualmente;

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

e) la tecnica o le tecniche di dosaggio vengono descritte in maniera particolareggiata, affinchè sia possibile riprodurle in sede di controllo, su richiesta delle competenti autorità; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, con eventuale schema di appoggio; all'occorrenza, la formula dei reattivi di laboratorio deve essere integrata dall'indicazione del metodo di preparazione.

La precisione del metodo, la sua accuratezza ed i limiti di accettazione dei risultati devono essere specificati e, se necessario, motivati, tenendo conto delle possibilità e dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

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 costituenti dal caso dei prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo di dosaggio globale;

f) sono indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo di validità della materia prima.

D. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 4, lettere *b*) e *c*), della presente legge, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare le sostanze delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

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

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

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 4, lettere *b*) e *c*), della presente legge, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. *Caratteri generali delle diverse forme farmaceutiche*

Alcuni controlli dei caratteri generali che possono essere effettuati nel corso della fabbricazione devono figurare obbligatoriamente fra le prove del prodotto finito.

A titolo indicativo e salvo eventuali prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea nazionale, i caratteri generali che devono essere verificati per le diverse forme farmaceutiche sono indicati al punto 5.

Tali controlli riguardano, ogni qualvolta necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove fisico-chimiche o microbiologiche, i caratteri organolettici, come limpidità, colore, sapore, i caratteri fisici, come densità, indice di rifrazione, eccetera. Per ciascuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, norme e limiti.

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

La descrizione della tecnica analitica del prodotto finito deve indicare, con precisione sufficiente per renderli direttamente riproducibili, i procedimenti applicati per l'identificazione e per il dosaggio del principio o dei principi attivi ad un campione medio rappresentativo della partita di fabbricazione o ad un certo numero di unità di dosi considerate separatamente.

In ogni caso i procedimenti devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e fornire indicazioni e giustificazioni in merito tanto alla precisione, quanto all'accuratezza del metodo analitico e agli scarti massimi tollerabili.

In alcuni casi eccezionali, riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che questi dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Questa tecnica semplificata 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 dell'attività biologica.

Quando dalle indicazioni fornite al paragrafo B risulta un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione del medicinale, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito comprende, all'occorrenza, lo studio chimico ovvero tossico-farmacologico dell'alterazione subita da detta sostanza, con eventuale caratterizzazione o dosaggio dei prodotti di degradazione.

3. *Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente*

Devono essere obbligatoriamente sottoposti a una prova limite superiore i costituenti dell'eccipiente cui si applicano le norme in materia di sostanze tossiche o che sono usati come conservanti; si devono invece sottoporre a dosaggio quelli che possono influire sulle funzioni organiche.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare se sono ammessi ai sensi della direttiva 78/25/CEE, e successive modificazioni.

Nella misura in cui ciò sia necessario, gli altri costituenti dell'eccipiente devono essere almeno oggetto di una caratterizzazione.

4. *Prove di innocuità*

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche, i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione per l'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità (tossicità anormale) o di tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati abitualmente per verificare la qualità del medicinale.

5. *Caratteri generali che devono formare oggetto di verifica sistematica sui prodotti finiti secondo la forma farmaceutica*

Questi requisiti vengono citati a titolo indicativo e salvo prescrizioni della farmacopea europea e della farmacopea nazionale.

Compresse e pillole: colore, peso e scarti di peso unitario tollerati; se necessario, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione.

Compresse ricoperte: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione; peso delle compresse ricoperte; peso del nucleo e scarti di peso unitario tollerati.

Capsule e capsule gelatinose: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione; aspetto e peso del contenuto con scarti di peso unitario tollerati.

Preparazioni acido-resistenti (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, le indicazioni concernenti il tempo di resistenza ed il tempo di disgregazione alle condizioni di acidità variabili (a diversi pH), con indicazione del metodo di determinazione.

Preparazioni con rivestimento protettivo speciale (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, verifica dell'efficacia del rivestimento per il raggiungimento del fine perseguito.

Preparazioni a liberazione graduale del principio attivo: oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, requisiti relativi alla liberazione graduale con indicazione del metodo di determinazione.

Cachets, bustine e sacchetti: natura e peso del contenuto e scarti di peso unitario tollerati.

Preparazioni iniettabili: colore, volume del contenuto e relative tolleranze; pH, limpidità dei soluti, dimensioni limite delle particelle per le sospensioni; controllo della sterilità con descrizione del metodo e, se necessaria, prova di aspirogenicità, con descrizione del metodo.

Fiale con contenuto solido: quantitativo di medicinale per fiala e limiti di variazione di peso ammessi; prove e requisiti di sterilità.

Fiale per somministrazione orale: colore, aspetto, volume del contenuto e relative tolleranze.

Pomate, creme, eccetera: colore e consistenza; peso e relative tolleranze; natura del contenitore; controllo microbiologico in determinati casi.

Sospensioni: colore; quando vi sia formazione di un deposito, facilità di riportare in sospensione il materiale depositato.

Emulsioni: colore, tipo, stabilità.

Supposte, candelette e preparazioni da introdurre nella cavità uterina: colore, peso e scarti di peso unitario tollerati; temperatura di fusione o tempo di disgregazione, con descrizione del metodo.

Aerosol: descrizione del recipiente e della valvola, con precisazioni circa il getto; dimensioni limite delle particelle se il prodotto è destinato all'inalazione.

Colliri, pomate oftalmiche, bagni oculari: colore; aspetto; controllo di sterilità con descrizione del metodo; eventualmente limpidità o dimensioni limite delle particelle per le sospensioni, determinazione del pH.

Sciroppi, soluzioni, eccetera: colore; aspetto.

Premiscele per alimenti medicamentosi: oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, ogni utile indicazione sulle caratteristiche della premiscela che possono consentire la preparazione di un alimento medicamentoso sufficientemente omogeneo e stabile.

Prodotti per via intramuscolare: colore, consistenza; peso del contenuto e, per i prodotti presentati in dose unitaria iniettabile, peso utilizzabile con scarto tollerabile; controllo di sterilità; determinazione del pH.

F. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 3, lettera *f*), e comma 4, lettera *b*), della presente legge, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Allorchè un prodotto finito può dar luogo a prodotti tossici di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli, fornendo i metodi di caratterizzazione o di dosaggio.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto in condizioni normali o, eventualmente, in condizioni particolari di conservazione.

Uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente deve essere presentato in tutti i casi in cui si possa prevedere il rischio di una siffatta interazione e specialmente quando si tratti di preparati da iniettare o di aerosol per uso interno.

PARTE SECONDA

PROVE TOSSICOLOGICHE E FARMACOLOGICHE

La protezione dell'animale stesso, in quanto essere vivente, deve essere presa in considerazione; tuttavia si riconosce che per i medicinali veterinari una certa tossicità e un certo rischio per l'animale sono accettabili a condizione che tale tossicità non abbia conseguenze per l'uomo e quando il trattamento dell'animale è giustificato dall'effetto terapeutico e/o economico.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 4, lettera *c*), della presente legge, sono forniti in conformità delle prescrizioni dei seguenti capitoli I e II.

CAPITOLO I - ESECUZIONE DELLE PROVE

A. INTRODUZIONE

Le prove tossicologiche e farmacologiche debbono mettere in evidenza:

1) i limiti di tossicità del medicinale e i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni di impiego previste nell'animale, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;

2) le sue proprietà farmacologiche, in rapporto qualitativo e quantitativo con l'impiego prescritto per l'animale;

3) in quale misura e per quanto tempo dopo l'uso del suddetto medicinale nell'animale si trovano residui nei prodotti alimentari ottenuti dallo stesso animale, quali sono i loro eventuali effetti nefasti per l'uomo ed i loro inconvenienti per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

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

B. STUDIO DELLA TOSSICITÀ

1. *Tossicità per somministrazione unica*

Per « prova di tossicità per somministrazione unica » si intende lo studio qualitativo e quantitativo dei fenomeni tossici che si possono riscontrare dopo somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni in cui dette sostanze sono presenti nel medicinale stesso.

Ogni qualvolta necessario, il prodotto nella sua forma farmaceutica sarà sottoposto ad una prova di tossicità acuta.

Le prove di tossicità per somministrazione unica devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di ceppo definito e, normalmente, per almeno due vie di somministrazione. Lo studio su due specie di mammiferi potrà essere sostituito con lo studio su una specie di mammifero ed una specie animale di altra classe, alla quale il medicinale è destinato. Una delle forme di somministrazione deve essere identica o simile a quella raccomandata per l'animale di destinazione e l'altra idonea ad assicurare l'assorbimento del prodotto. Lo studio deve essere effettuato su animali, maschi e femmine, in numero uguale fra loro.

Questo studio descriverà la sintomatologia osservata, compresi i fenomeni locali, e fornirà, ove possibile, l'indicazione della DL_{50} con i suoi limiti di fiducia (95 per cento). La durata dell'osservazione degli animali sarà precisata dallo sperimentatore e non sarà inferiore ad una settimana.

Nel caso di associazioni di principi attivi, lo studio verrà eseguito in modo da accertare che vi siano o meno fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

2. *Tossicità per somministrazioni ripetute*

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

In linea generale, è utile che venga eseguita almeno una prova, la cui durata dipende dalle condizioni di applicazione clinica e che serve a stabilire i limiti di innocuità sperimentale del prodotto esaminato durante la prova. Lo sperimentatore deve giustificare l'estensione e la durata della prova, nonchè le dosi scelte.

Se tuttavia, tenendo conto soprattutto del modo di impiego del medicinale, lo sperimentatore responsabile riterrà opportuno

non effettuare questa prova, esso sarà tenuto a fornirne adeguata motivazione.

Le sperimentazioni per somministrazioni ripetute dovranno essere effettuate su due specie di mammiferi, una delle quali non deve appartenere all'ordine dei roditori. Lo studio su due specie di mammiferi può essere sostituito con lo studio su una specie di mammifero ed un'altra specie animale alla quale il medicinale è destinato. La scelta della via o delle vie di somministrazione dovrà tener conto di quelle stabilite per l'impiego terapeutico e delle possibilità di assorbimento. Le modalità ed il ritmo delle somministrazioni dovranno essere chiaramente indicati.

È utile che venga scelta la dose più alta in modo da far comparire effetti tossici, giacchè così le dosi più piccole permetteranno di fissare il margine di tolleranza del nuovo prodotto nell'animale.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonchè eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi esami 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 legge, 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. A queste sostanze, conosciute ed esaminate secondo le presenti norme, sono equiparate quelle che si sono rivelate innocue, nel corso di un uso molto vasto in terapia umana o animale, da almeno tre anni e in seguito ad esami controllati.

3. *Tolleranza nell'animale di destinazione*

Questo studio deve essere effettuato in tutte le specie animali alle quali il medicinale è destinato. Esso ha l'obiettivo di realizzare, sulla specie o sulle specie animali alle quali il medicinale è destinato, prove di tolleranza locale e generale che fissano una dose tollerata con sufficiente larghezza così da stabilire un adeguato margine di sicurezza, nonchè i sintomi clinici d'intolleranza attraverso la via o le vie raccomandate, a condizione che sia possibile ottenere questo risultato aumentando la dose terapeutica. Il protocollo delle sperimentazioni deve contenere un massimo di precisazioni sugli effetti farmacologici attesi e sugli effetti collaterali indesiderabili: questi ultimi devono essere valutati tenendo conto dell'eventuale costo molto elevato degli animali da esperimento.

Il medicinale viene somministrato attraverso le vie idonee a mettere in evidenza gli effetti farmacologici ricercati.

Qualora le prove debbano essere realizzate su animali il cui prezzo unitario è elevato, la sperimentazione può essere effettuata facendo uso del metodo sequenziale, descritto in appendice.

4. *Tossicità fetale*

Questo studio consiste nell'esame dei fenomeni tossici e abortivi osservabili nel prodotto del concepimento quando il medicinale esaminato è destinato ad essere somministrato alla femmina durante la gravidanza. Quando gli studi sperimentali realizzati nell'ambito degli effetti dei residui abbiano posto in evidenza segni di tossicità fetale o quando altre osservazioni, effettuate in ambito diverso da quello degli studi suddetti, diano luogo a dubbi in tal senso, potranno essere richieste prove da effettuarsi sull'animale di destinazione. Le prove in questione potranno essere effettuate nell'ambito delle prove cliniche.

5. *Esame della funzione riproduttiva*

Se dai risultati delle altre sperimentazioni effettuate emergono elementi atti a far sospettare alterazioni della fecondità maschile o femminile, o effetti nocivi per la prole, la

funzione riproduttiva dovrà essere adeguatamente controllata.

Un eccipiente usato per la prima volta nel campo farmaceutico è considerato principio attivo.

C. STUDIO DELLE PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1. *Farmacodinamia*

Per « farmacodinamia » si intende lo studio delle variazioni provocate dal medicinale nelle funzioni dell'organismo, siano esse normali o sperimentalmente alterate.

Tale studio deve essere condotto in base a due principi distinti.

In primo luogo si devono descrivere adeguatamente le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche raccomandate, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività ben nota. Se un prodotto viene presentato come dotato di un coefficiente terapeutico migliore, la differenza deve essere dimostrata in base ai limiti di fiducia.

In secondo luogo lo sperimentatore deve dare una caratterizzazione farmacologica generale della sostanza, tenendo in speciale considerazione la possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno esplorare le principali funzioni, e questa esplorazione deve essere tanto più approfondita quanto più le dosi capaci di provocare gli effetti collaterali si avvicinano a quelle che determinano le azioni terapeutiche per le quali la sostanza viene proposta.

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 del loro valore euristico. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche l'attendibilità statistica.

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

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

2. *Farmacocinetica*

Per « farmacocinetica » si intende la sorte che le sostanze subiscono nell'organismo. La farmacocinetica comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, della biotrasformazione (o metabolismo) e dell'eliminazione.

Lo studio di queste diverse fasi potrà essere effettuato con metodi fisici, chimici o biologici, nonchè mediante la rilevazione dell'attività farmacodinamica stessa del medicinale.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione sono necessarie per i prodotti chemioterapici (antibiotici, eccetera) e per quei farmaci il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici, nonchè in tutti quei casi in cui le indicazioni ottenute sono indispensabili per la loro applicazione nell'animale o per la conoscenza dei residui nei prodotti alimentari.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già note e studiate secondo le disposizioni della presente legge le indagini farmacocinetiche non sono richieste qualora le prove tossicologiche e gli esami clinici lo giustifichino. A queste sostanze già conosciute ed esaminate secondo le presenti norme sono equiparate quelle che, usate ampiamente per almeno tre anni in terapia umana o animale, o in seguito ad esami controllati, sono apparse efficaci e non dannose.

D. STUDIO DEI RESIDUI

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

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

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

1. *Determinazione dei residui*

La determinazione dei residui viene effettuata soprattutto tenendo conto dei risultati degli esami farmacocinetici. A periodi variabili dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati. I risultati debbono essere verificati per quanto possibile, se ciò ha un valore pratico, almeno mediante sondaggio su animali malati per i quali il medicinale in questione è stato raccomandato.

È indispensabile proporre modalità di controllo applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di determinare con certezza, nei prodotti commestibili di origine animale, concentrazioni di residui tali da suscitare preoccupazioni per quanto riguarda le loro conseguenze sulla salute dell'uomo.

2. *Studio degli effetti*

a) *Tossicità dei residui dopo somministrazione per via orale*

Lo studio della tossicità dei residui dopo somministrazione per via orale viene effettuato con metodi diversi a seconda che si tratti di un medicinale eliminato senza trasformazione oppure di un medicinale metabolizzato. Nel primo caso, si può agire direttamente sul medicinale; nel secondo caso, sarà necessario agire anche sui principali metaboliti che si trovano soprattutto nei prodotti alimentari. Se questi ultimi non possono essere isolati o sintetizzati, lo studio della tossicità deve essere effettuato in un altro modo; per esempio, si può ricorrere allo studio della « tossicità di sostituzione ».

Le sperimentazioni devono essere effettuate per via orale su due specie di mammiferi, una delle quali non deve appartenere all'ordine dei roditori. La durata abituale è di 3-6 mesi. Se si lavora direttamente col medicinale o con un metabolita, le dosi devono essere fissate tenendo conto dei residui effettivamente presenti e scelte in modo che la dose più elevata provochi possibilmente effetti nocivi, mentre le dosi più piccole consentiranno di stabilire il margine di tolleranza nell'animale. Se si fa ricorso allo studio della « tossicità di sostituzione », la gradazione delle dosi verso l'alto viene limitata dalla quantità dei residui effettivamente presenti.

La valutazione degli effetti tossici si basa sull'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specialmente quelle relative agli organi emuntori, nonchè in base ai reperti autoptici corredati dei relativi esami istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale studiata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

b) *Altri effetti dei residui dopo somministrazione per via orale*

Gli effetti dei residui sulle funzioni riproduttive devono essere controllati sui roditori di entrambi i sessi.

Sperimentazioni atte a rivelare fenomeni cancerogeni sono indispensabili:

1) per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con i composti riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni;

2) per le sostanze che, nel corso dello studio di tossicità per somministrazioni ripetute, hanno provocato manifestazioni sospette;

3) quando i risultati dello studio degli effetti mutageni fanno temere un effetto carcinogeno.

Sperimentazioni atte a rivelare effetti teratogenici sono indispensabili:

1) per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con prodotti già riconosciuti teratogenici;

2) per le sostanze che, nel corso dello studio degli effetti sulle funzioni riproduttive, hanno provocato manifestazioni sospette;

3) per le molecole nuove la cui struttura chimica non presenta analogia con i prodotti noti.

Lo studio degli effetti teratogenici deve essere effettuato su almeno due specie di animali: il coniglio (di razza sensibile a sostanze riconosciute dotate di tossicità fetale) ed il ratto o il topo (di cui deve essere precisato il ceppo). Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, momento della somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) verranno determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati devono raggiungere.

È inoltre necessario effettuare uno studio degli effetti mutageni mediante una prova appropriata (per esempio, il *test* di Ames) per la valutazione dei rischi. È auspicabile lo studio dei fenomeni di allergia.

c) *Inconvenienti per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari*

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

3. *Deroghe*

Lo studio degli effetti dei residui conformemente alle lettere *a*), *b*) e *c*) non è necessario se si è stabilito che il medicinale viene eliminato rapidamente e completamente, oppure se viene somministrato soltanto occasionalmente. In questi casi, il periodo di attesa sarà fissato in funzione delle informazioni disponibili, in modo che non ci sia da temere alcun pericolo per i consumatori dei prodotti alimentari.

E. MEDICINALI AD USO TOPICO

Nei casi in cui un medicinale sia destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento nell'animale di destinazione. Se si è dimostrato che l'assorbimento è trascurabile, si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni ripetute, le prove di tossicità fetale ed il controllo della funzione riproduttiva di cui ai punti 2, 4 e 5 del paragrafo B.

Se il medicinale viene assorbito in quantità significativa dal punto di vista residuologico o da quello farmacodinamico (concentrazione) o se è da prevedere, alle condizioni di utilizzazione previste, un'assunzione orale del medicinale da parte dell'animale, il medicinale deve essere studiato conformemente alle prescrizioni dei paragrafi B, C e D.

Comunque le prove di tolleranza locale dopo applicazioni ripetute devono essere effettuate e comportare esami istologici. Quando un medicinale che non viene assorbito può passare in un prodotto alimentare proveniente dall'animale trattato (stiloidi per capezzoli, eccetera), è necessario effettuare ogni volta la ricerca dei residui conformemente al paragrafo D.

F. RESISTENZA

Quando si tratti di medicinali (in particolare di antimicrobici) utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive degli animali, occorre fornire i dati relativi all'apparizione di organismi resistenti.

CAPITOLO II - PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle sperimentazioni tossicologiche e farmacologiche deve comprendere:

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

b) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove di cui ai paragrafi precedenti o la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF) o tradizionali;

c) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli, e tutti i valori originali forniti in modo da permettere una valutazione critica dei risultati stessi indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo ed esemplificativo, i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico che riproduca tracciati chemiografici, microfotografie, eccetera;

d) una valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e la variabilità;

e) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulle proprietà tossicologiche e farmacologiche del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e di destinazione e sui suoi eventuali effetti secondari, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;

f) dati che indichino se le sostanze contenute nel medicinale sono usate come farmaci in medicina umana; in tal caso è opportuno riferire tutti gli effetti constatati (ivi compresi quelli collaterali) per l'uomo e la loro causa, quando possono aver rilevanza per la valutazione del medicinale veterinario, se del caso alla luce dei risultati di prove o di documenti bibliografici; quando le sostanze contenute nel medicinale non sono o non sono più usate come farmaci in medicina umana, è opportuno indicarne i motivi;

g) una descrizione dettagliata od una discussione approfondita dei risultati dello studio sull'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari, o la valutazione dei pericoli che essi presentano per l'uomo. È opportuno prendere in considerazione tutti gli elementi che possono avere importanza soprattutto tenendo conto delle abitudini alimentari e del tasso di contaminazione in sostanze estranee che provengono dall'ambiente.

Questa descrizione deve portare, per ciascuna applicazione raccomandata, alla formulazione di proposte in merito ai periodi di attesa che, tenendo conto di un adeguato margine di sicurezza, devono essere fissati in maniera che non resti più alcun residuo nei prodotti alimentari o, se ciò è impossibile, in modo che ogni rischio per l'uomo sia eliminato attraverso l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale: dose senza effetto nell'animale, dose giornaliera accettabile (DGA), margine di sicurezza 1:100 oppure </> 1:100 secondo i dati disponibili, eccetera;

h) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto ed i consigli relativi agli effetti collaterali e sulle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;

i) un riassunto ed indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE TERZA

PROVE CLINICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 16, comma 4, lettera *c*), della presente legge, sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I e II.

CAPITOLO I - ESECUZIONE DELLE PROVE

Le prove cliniche si prefiggono di mettere in evidenza o di verificare l'effetto terapeutico del medicinale, di precisarne le indicazioni per specie, età, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali e la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Le prove cliniche devono essere precedute da prove tossicologiche e farmacologiche sufficienti, effettuate secondo le disposizioni della presente legge e, quando sono realizzabili, da prove effettuate di preferenza sulla specie o sulle specie animali alle quali il medicinale è destinato. Lo sperimentatore deve prendere conoscenza delle conclusioni di queste prove preliminari.

Nella misura del possibile, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove controllate); se ciò si giustifica economicamente, è opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un « placebo », quanto con un'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale già applicato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi, quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri convenzionali (questionario mediante apposizione di crocette, eccetera).

CAPITOLO II - INFORMAZIONI E DOCUMENTI

Le informazioni fornite sulle prove cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva.

1. *Cartelle 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 dei quali si dispone sono presentati con la seguente suddivisione:

a) nome, indirizzo, funzione, qualifica universitaria dello sperimentatore;

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

c) per i trattamenti individuali e, se vengono realizzati, per i trattamenti collettivi, identificazione completa degli animali che formano oggetto della prova, cioè nome e numero di matricola, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso (per le femmine precisare lo stato di gestazione, di allattamento, l'epoca della deposizione delle uova, eccetera);

d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la quantità degli additivi eventualmente contenuti negli alimenti;

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

f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;

g) sintomi e gravità della malattia, se possibile secondo i criteri usuali (questionario mediante apposizione di crocette, eccetera);

h) posologia del medicinale, modalità di somministrazione, frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, eccetera);

i) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

l) tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello sottoposto alla prova, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente, e, in quest'ultimo caso, tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;

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

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

o) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio, resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella fecondità);

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

In caso di mancanza di uno o più degli elementi di cui ai punti da *a*) a *p*), deve essere presentata una dichiarazione che giustifichi questa mancanza.

Quando, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico per i seguenti motivi:

a) le indicazioni prospettate per i medicinali in questione si presentano così raramente che il richiedente non può ragionevolmente essere tenuto a fornire i dati completi;

b) lo stadio di avanzamento della scienza non consente di fornire le informazioni complete,

l'autorizzazione per l'immissione in commercio può essere rilasciata con le seguenti riserve:

a) il medicinale di cui trattasi deve poter essere dispensato unicamente su prescrizione veterinaria o, se del caso, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;

b) il foglietto illustrativo e ogni dato devono richiamare l'attenzione del veterinario sul fatto che, sotto taluni aspetti espressamente indicati, non esistono ancora dati sufficienti sul medicinale in questione.

Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dal giorno della trasmissione della documentazione all'autorità competente.

2. *Sommario e conclusioni*

Le osservazioni cliniche devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare, quanto segue:

a) il numero di animali trattati individualmente e 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, nonchè i motivi dell'interruzione;

c) per gli animali di controllo precisare:

se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

se hanno ricevuto un « placebo »;

se hanno ricevuto un medicinale a effetto noto;

d) la frequenza degli effetti collaterali constatati;

e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile degli animali (per esempio: resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella fecondità) quando un medicinale è destinato ad essere impiegato su animali il cui rendimento ha importanza;

f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolari a causa della loro età, del loro modo di stabulazione o di alimentazione, della loro destinazione o soggetti nei quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;

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

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla innocuità alle condizioni normali di impiego, sulla efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

APPENDICE

METODO SEQUENZIALE

Questo metodo consiste nel calcolare una dose teorica non mortale per l'animale considerato, in base a dosi farmacologicamente attive determinate nelle prove sperimentali del medicinale e tenendo conto delle dosi massime tollerate, osservate in occasione dello studio di tossicità per somministrazione unica, conformemente al punto 1 del paragrafo B. Questa dose viene quindi somministrata ad un animale che dovrà essere attentamente osservato per ricavarne il massimo numero possibile di dati sugli effetti del medicinale. Se l'animale non manifesta sintomi di intolleranza, l'esperienza viene ripetuta su un altro animale con una dose più forte, il cui livello viene lasciato alla discrezione del ricercatore. Se l'animale sopporta bene questa nuova dose, l'esperimento viene continuato con una nuova dose più forte. Lo scatenarsi, a un dato momento, di sintomi di tossicità lascia dedurre l'entità della dose che non deve essere superata. Se l'animale muore, la prova viene ripetuta con una dose inferiore e così via. In ogni caso, dovrà essere determinata una posologia unica che consenta di ottenere un effetto farmacologico favorevole senza essere nociva per l'animale.

ALLEGATO B

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO ALLEGATO ALLA CONFEZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

CAPITOLO I

I recipienti e le confezioni esterne dei medicinali veterinari devono recare, in caratteri leggibili, le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma dell'articolo 16 della presente legge e approvate dalle autorità competenti:

a) la denominazione del medicinale veterinario, che può essere un nome di fantasia o una denominazione comune, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante, ovvero una denominazione scientifica o una formula, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante;

b) immediatamente vicina alla denominazione del medicinale veterinario, la composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi espressa in unità di dose o in percentuale, a seconda della forma farmaceutica, nonchè le sostanze di marcatura previste da eventuale decreto adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 13, della presente legge.

Ogni qualvolta esistano, devono essere usate le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità;

c) il numero di riferimento per l'identificazione alla produzione (numero del lotto di fabbricazione);

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

e) il nome o la ragione sociale e il domicilio o la sede del responsabile dell'immissione in commercio ed eventualmente del fabbricante;

f) le specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e la via di somministrazione;

g) il tempo d'attesa, anche se è pari a zero per i medicinali veterinari da somministrare agli animali destinati al consumo umano;

h) la data di scadenza, se la durata di stabilità è inferiore a tre anni;

i) le precauzioni particolari di conservazione, se necessario;

l) eventuali altre indicazioni come previste dal decreto adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 13, della presente legge;

m) la dicitura « per uso veterinario ».

La forma farmaceutica e il contenuto in peso, volume o dose singola possono essere indicati soltanto sulle confezioni esterne.

In quanto si riferiscano alla composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi dei medicinali veterinari, devono essere applicate alle indicazioni della lettera *b*) le disposizioni dell'allegato A, parte prima, paragrafo A, della presente legge.

CAPITOLO II

1. Quando si tratta di fiale, le indicazioni di cui al capitolo I devono figurare sulle confezioni esterne. Sui recipienti sono invece necessarie soltanto le seguenti indicazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario;

b) quantità dei principi attivi;

c) via di somministrazione;

d) numero di riferimento per l'identificazione alla produzione (numero del lotto di fabbricazione);

e) data di scadenza;

f) dicitura « per uso veterinario ».

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

3. In mancanza di confezione esterna, tutte le indicazioni, che a norma di tutti i punti del capitolo I e dei precedenti punti del presente capitolo dovrebbero figurare su detta confezione, devono figurare sul recipiente.

4. Le indicazioni di cui al capitolo I, lettere *f*), *g*), *h*), *i*), *l*), e *m*) e al presente capitolo, punto 1, lettere *c*) e *f*), devono essere redatte, tanto sulle confezioni esterne quanto sul recipiente dei medicinali, in lingua italiana.

5. Nel foglietto illustrativo, ove accluso, devono figurare almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti ai sensi degli articoli 16, 17 e 18 della presente legge e approvate dal Ministero della sanità:

a) nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile dell'immissione in commercio e, se del caso, del fabbricante;

b) denominazione del medicinale veterinario e composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi; le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità devono essere usate ogni qualvolta esistano;

c) indicazioni terapeutiche principali, controindicazioni ed effetti secondari, se queste indicazioni sono necessarie per l'impiego del medicinale veterinario;

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

e) il tempo di attesa, anche se è pari a zero, per i medicinali veterinari da somministrare agli animali destinati al consumo umano;

f) precauzioni particolari per la conservazione, se del caso;

g) indicazioni imposte a norma degli articoli 16 e 17 della presente legge, se del caso.

Dette indicazioni devono essere redatte in lingua italiana. Le altre indicazioni debbono essere nettamente separate da quelle sopra menzionate.